EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. G.-H. ROGER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA PORTE D'AUBERVILLIERS



PARIS
GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS
3, RUE RACINE, 3

1897

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I. Contribution à l'étude de la néphrite dothiénentérique (en collaboration avec M. Tapret). — *Annales des maladies des voies urinaires*, mars 1883.

II. Contribution à l'étude des troubles intestinaux dans l'ataxie locomotrice progressive. — *Revue de médecine*, juin 1884.

III. Note sur un cas de leucocythémie. — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, mai 1885.

IV. Statistique des cas de diphtérie observés à l'hôpital Trousseau pendant l'année 1884. — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juin 1885.

V. Deux observations de paralysie agitante accompagnée de troubles intellectuels. — *L'Encéphale*, novembre 1885.

VI. Note sur un cas de méningite tuberculeuse. — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, janvier 1886.

VII. Note sur le rôle du foie dans les intoxications. — *Société de Biologie*, 13 février 1886.

VIII. Des altérations intestinales dues à l'action du sublimé (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 10 juillet 1886.

IX. Deuxième note sur le rôle du foie dans les intoxications. — *Société de Biologie*, 31 juillet 1886.

X. Rôle antiseptique de la bile (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 7 août 1886.

XI. Contribution à l'étude des glycosuries d'origine hépatique. — *Revue de Médecine*, 10 novembre 1886.

XII. Toxicité des urines normales du lapin (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 18 décembre 1886.

XIII. De la toxicité urinaire chez divers animaux ; influence du jeûne et du régime lacté (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 12 mars 1887.

XIV. Influence du jeûne sur la résistance des animaux à quelques alcaloïdes toxiques. — *Société de Biologie*, 19 mars 1887.

XV. Action du foie sur les poisons. — *Thèse de doctorat* (couronnée par la Faculté de médecine : médaille d'argent), 24 mars 1887.

XVI. Rôle du foie dans les auto-intoxications. — *Gazette des Hôpitaux*, 28 mai 1887.

XVII. Effets de l'inoculation du vibrion septique chez le chien (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 25 juin 1887.

XVIII. Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions d'un microbe chromogène (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 29 octobre 1887.

XIX. Note sur les propriétés toxiques des sels de cuivre. — *Revue de Médecine*, 10 novembre 1887.

XX. Note sur un cas d'hypospadias périnéo-scrotal chez un chien (en collab. avec M. Retterer). — *Société de Biologie*, 12 novembre 1887.

XXI. Cataracte produite par le menthol (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 21 janvier 1888.

XXII. Première note sur une pseudo-tuberculose bacillaire ; résultats de l'inoculation aux animaux (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 17 mars 1888.

XXIII. Note sur une pseudo-tuberculose bacillaire (en collab. avec M. Charrin). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 19 mars 1888.

XXIV. Fermentations et putréfactions intestinales. — *Gazette des Hôpitaux*, 31 mars 1888.

XXV. Sur le prétendu antagonisme toxique de quelques poisons. — *Société de Biologie*, 12 mars 1888.

XXVI. Structure des organes génitaux d'un chien hypospade (en collab. avec M. Retterer). — *Société de Biologie*, 23 juin 1888.

XXVII. Veine porte (développement, physiologie, pathologie). — *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*, 2e série, t. XXVI, novembre 1888.

XXVIII. Les poisons d'origine microbienne. — *Gazette hebdomadaire*, 28 décembre 1888.

XXIX. Quelques effets des associations microbiennes. — *Société de Biologie*, 19 janvier 1889.

XXX. Toxicité de la digitale et la digitaline. — *Société de Biologie*, 26 janvier 1889.

XXXI. Inoculation du charbon symptomatique au lapin. — *Société de Biologie,* 2 février 1889.

XXXII. Causes et mécanisme de la suppuration. — *Gazette hebdomadaire*, 8 février 1889.

XXXIII. Deuxième note sur l'inoculation du charbon symptomatique au lapin. — *Société de Biologie*, 30 mars 1889.

XXXIV. Note sur le pouvoir toxique de l'urine dans la pneumonie (en collab. avec M. Gaume). — *Société de Biologie*, 6 avril 1889.

XXXV. Toxicité de l'urine dans la pneumonie (en collab. avec M. Gaume). — *Revue de Médecine*, 10 avril et 10 mai 1889.

XXXVI. Anatomie des organes génito-urinaires d'un chien hypospade (en collab. avec M. Retterer). — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, mars-avril 1889.

XXXVII. Note sur une variété de sarcomes kystiques (en collab. avec M. Perrin). — *Arch. de Médecine expérimentale*, 1[er] mai 1889.

XXXVIII. Intestin (Physiologie). — *Dict. encyclopédique des Sciences médicales*, 4[e] série, t. XVI, mai 1889.

XXXIX. Des microbes accidentellement pathogènes. — *Gazette hebdomadaire*, 24 mai 1889.

XL. Note sur une affection du chat, désignée sous le nom de cancroïde des lèvres (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie*, 1[er] juin 1889.

XLI. De quelques causes qui modifient l'immunité naturelle. — *Société de Biologie*, 6 juillet 1889.

XLII. De la production par les microbes pathogènes de substances solubles qui favorisent leur développement. — *Société de Biologie*, 27 juillet 1889.

XLIII. Des produits microbiens qui favorisent le développement des infections. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 29 juillet 1889.

XLIV. Un rôle protecteur du foie. — *Congrès international de Physiologie*, Bâle, 12 septembre 1889.

XLV. L'hérédité des maladies infectieuses — *Gazette hebdomadaire*, 11, 18 et 25 octobre 1889.

XLVI. Action du sérum des animaux malades ou vaccinés sur les microbes pathogènes (en collab. avec M. Charrin). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 4 novembre 1889.

XLVII. Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 28 novembre 1889.

XLVIII. Les propriétés microbicides du sérum (en collab. avec M. Charrin). — *Gazette hebdomadaire*, 20 décembre 1889.

XLIX. Influence de la fatigue sur l'évolution des maladies microbiennes (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 18 janvier 1890.

L. Les infections combinées (infections mixtes et infections secondaires). — *Gazette des Hôpitaux*, 1er février 1890.

LI. Des rapports entre les maladies et les microbes pathogènes. — *Gazette hebdomadaire*, 8 mars 1890.

LII. Contribution à l'étude expérimentale du surmenage ; son influence sur l'infection (en collab. avec M. Charrin). — *Archives de Physiologie normale et pathologique*, 19 avril 1890.

LIII. Nouvelles recherches sur les propriétés microbicides du sérum. — *Société de Biologie*, 19 avril 1890.

LIV. Influence des paralysies vaso-motrices sur l'évolution de l'érysipèle expérimental. — *Société de Biologie*, 3 mars 1890.

LV. Note sur l'origine bulbaire du tic de la face (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Revue de médecine*, 10 mai 1890 ; *Recueil de médecine vétérinaire*, 10 septembre 1890.

LVI. De quelques substances chimiques qui favorisent l'infection. — *Société de Biologie,* 31 mai 1890.

LVII. Contribution à l'étude de l'immunité acquise. — *Gazette hebdomadaire,* 5 juillet 1890.

LVIII. Des produits microbiens qui favorisent l'infection. — *Gazette hebdomadaire,* 19 juillet 1890.

LIX. Note sur la tuberculose des volailles (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 11 octobre 1890.

LX. Note sur l'anatomie pathologique de la tuberculose du foie chez la poule et le faisan (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 18 octobre 1890.

LXI. Modifications du sérum à la suite de l'érysipèle. — *Société de Biologie,* 25 octobre 1890.

LXII. Tuberculose et pseudo-tuberculoses. — *Gazette hebdomadaire,* 3 janvier 1890.

LXIII. Influence des nerfs sensitifs sur l'infection érysipélateuse. — *Société de Biologie,* 22 novembre 1890.

LXIV. De la suppuration. — *Revue de Chirurgie*, 10 décembre 1890.

LXV. Des localisations médullaires. — *Gazette hebdomadaire,* 3 janvier 1891.

LXVI. Note sur la tuberculose du chien (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 17 janvier 1891.

LXVII. Tumeurs blanches produites chez le lapin par inoculation intra-péritonéale de tuberculose aviaire (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 31 janvier 1891.

LXVIII. Note sur un procédé d'injection dans les voies biliaires. — *Société de Biologie,* 21 février 1891.

LXIX. Angiocholites microbiennes expérimentales (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie,* 21 février 1891.

LXX. Contribution à l'étude expérimentale du charbon symptomatique. — *Revue de médecine,* 10 mars et 10 juin 1891.

LXXI. Présence du bacille d'Eberth dans un épanchement pleural hémorrhagique (en collab. avec M. Charrin). — *Société médicale des Hôpitaux,* 17 avril 1891.

LXXII. Rôle du sérum dans l'atténuation des virus. — *Revue générale des Sciences,* 30 juin 1891.

LXXIII. Action des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. — *Société de Biologie,* 4 juillet 1891.

LXXIV. Inoculation de la tuberculose aviaire au cobaye (en collab. avec M. Gilbert). — *Société de Biologie,* 25 juillet 1891.

LXXV. Inoculation aux gallinacés de la tuberculose des mammifères (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 25 juillet 1891.

LXXVI. Sur les relations de la tuberculose des mammifères avec celle des gallinacés (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Bulletin médical*, 26 juillet 1891.

LXXVII. Contribution à l'étude de la tuberculose aviaire (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Congrès pour l'étude de la tuberculose,* 28 juillet 1891.

LXXVIII. Pathogénie de la gangrène. — *Gazette hebdomadaire,* 8 août 1891.

LXXIX. Maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux (charbon, morve, rage, tuberculose, pseudotuberculoses, actinomycose). — *Traité de médecine*, t. I, p. 517-686, 31 août 1891.

LXXX. Atrophie musculaire progressive expérimentale. — *Comptes rendus de l'Acad. des Scienees*, 26 octobre 1891; *Mereredi médical*, 28 octobre 1891.

LXXXI. Toxicité des extraits de tissus normaux. — *Société de Biologie*, 31 octobre 1891.

LXXXII. Etude expérimentale sur le pneumothorax et sur les réflexes d'origine pleurale (en collab. avec M. Gilbert). — *Revue de Médecine*, 10 décembre 1891.

LXXXIII. Action du foie sur la strychnine. — *Archives de Physiologie*, 1er janvier 1892.

LXXXIV. Toxicité urinaire et glycosurie alimentaire dans les maladies du foie. — *Gazette hebdomadaire*, 20 février 1892.

LXXXV. Extirpation totale du foie chez la grenouille; durée de la survie à la suite de cette opération. — *Société de Biologie*, 11 juin 1892.

LXXXVI. Atrophie musculaire progressive expérimentale. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 juin 1892.

LXXXVII. Atténuation des virus dans le sang des animaux vaccinés (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie*, 2 juillet 1892.

LXXXVIII. Modifications du sérum chez les animaux prédisposés à l'infection streptococcique. — *Société de Biologie*, 30 juillet 1892.

LXXXIX. Abcès froids dus au staphylocoque doré. — *Gazette hebdomadaire*, 6 août 1892.

XC. Contribution à l'étude des cavités pathologiques de la moelle. — *Revue de Médecine*, 10 août 1892.

XCI. Influence de quelques gaz délétères sur la marche de l'infection charbonneuse (en collab. avec M. Charrin). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 12 septembre 1892.

XCII. Les phénomènes inhibitoires du choc nerveux. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences,* 10 octobre 1892; *Mercredi médical,* 12 octobre 1892.

XCIII. Recherches bactériologiques sur un cas de septicémie. — *Société de Biologie,* 29 octobre 1892.

XCIV. Le foie et l'uropoièse. — *Gazette hebdomadaire*, 5 novembre 1892.

XCV. Note sur un cas de tuberculose humaine à virulence anomale (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie,* 12 novembre 1892.

XCVI. Anatomie comparée des valvules sigmoïdes du cœur (en collab. avec M. Gilbert). — *Archives générales de Médecine,* 1er décembre 1892.

XCVII. Le rôle du sérum dans le mécanisme de l'immunité (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie,* 3 décembre 1892.

XCVIII. Contribution à l'étude expérimentale du streptocoque de l'érysipèle. — *Revue de Médecine,* 10 décembre 1892.

XCIX. Quelques effets des excitations cutanées. — *Archives de Physiologie*, 1er janvier 1893.

C. Contribution à l'étude du choc nerveux d'origine cérébrale. — *Archives de Physiologie*, 1er janvier 1893.

CI. Arrêt des échanges consécutif à l'excitation des pneumogastriques. — *Archives de Physiologie,* 1er janvier 1893.

CII. Poison cardiaque d'origine microbienne. — *Société de Biologie,* 20 janvier 1893.

CIII. Action de quelques toxines microbiennes sur le cœur. — *Société de Biologie*, 18 février 1893.

CIV. Physiologie normale et pathologique du foie. — 1 vol. petit in-8° de 199 pages, de l'*Encyclopédie Léauté.* — Paris, 20 février 1893.

CV. Action de la bactéridie charbonneuse sur le lait. — *Société de Biologie*, 18 mars 1893.

CVI. La rate dans les maladies infectieuses. — *Gazette hebdomadaire*, 1er avril 1893.

CVII. Poison cardiaque d'origine microbienne. — *Archives de Physiologie*, 1er avril 1893.

CVIII. Inhibition et choc nerveux. — *Archives de Physiologie*, 1er avril 1893.

CIX. Cinq cas de typhus exanthématique. — *Société médicale des Hôpitaux*, 16 août 1893.

CX. Influence de l'infection sur le système nerveux. — *Revue générale des Sciences*, 15 avril 1893.

CXI. Produits solubles du Bacillus coli communis ; leur action sur la grenouille. — *Société de Biologie*, 6 mai 1893.

CXII. Tumeur du cervelet chez un chien (en collab. avec M. Cadiot). — *Société de Biologie*, 10 juin 1893.

CXIII. Note sur le pouvoir thermogène des extraits de muscles. — *Société de Biologie*, 17 juin 1893.

CXIV. Note sur le pouvoir thermogène des urines. — *Société de Biologie*, 17 juin 1893.

CXV. Lésions hépatiques d'origine infectieuse. — *Société de Biologie*, 1er juillet 1893.

CXVI. Etude sur la toxicité des produits solubles du B. coli communis. — *Archives de Physiologie*, 1er juillet 1893.

CXVII. Les causes du choc nerveux. — *Archives de Physiologie*, 1er juillet 1893.

CXVIII. Action du Bacillus septicus putidus sur le lait. — *Société de Biologie*, 8 juillet 1893.

CXIX. Une épizootie observée chez des grenouilles. — *Société de Biologie*, 8 juillet 1893.

CXX. Action de la tuberculine et de la malléine sur la sécrétion sudorale (en collab. avec M. Cadiot). — *Société de Biologie,* 22 juillet 1893.

CXXI. Rein unique et utérus unique chez une lapine (en collab. avec M. Retterer). — *Société de Biologie,* 22 juillet 1893.

CXXII. Tuberculose expérimentale de la chèvre (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Congrès pour l'étude de la tuberculose,* juillet 1893.

CXXIII. Note sur la cirrhose musculaire tuberculeuse (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, juillet 1893.

CXXIV. Physiologie pathologique du choc nerveux. — *Archives de Physiologie*, 1er octobre 1893.

CXXV. Symptômes du choc nerveux. — *Archives de Physiologie,* 1er octobre 1893.

CXXVI. Note sur les variations de la glycogénie dans l'infection charbonneuse. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 9 octobre 1893.

CXXVII. Septicémie consécutive au choléra (Étude sur le B. septicus putidus). — *Revue de Médecine,* 10 octobre 1893.

CXXVIII. Du tremblement hystérique. — *La Semaine médicale,* 15 novembre 1893.

CXXIX. Influence des injections intra-veineuses de sang artériel sur la température. — *Société de Biologie*, 25 novembre 1893.

CXXX. La régulation thermique et la fièvre. — *La Presse médicale,* 23 décembre 1893.

CXXXI. Recherches sur les variations de la glycogénie dans l'infection charbonneuse. — *Archives de Physiologie,* 1[er] janvier 1894.

CXXXII. La technique des injections intra-veineuses. — *La Presse médicale*, 13 janvier 1894.

CXXXIII. Action du bacille de Friedlander sur le lapin. — *Société de Biologie,* 20 janvier 1894.

CXXXIV. Note sur les lésions des capsules surrénales dans l'infection pneumo-bacillaire. — *Société de Biologie,* 27 janvier 1894.

CXXXV. Les lésions des capsules surrénales dans les maladies infectieuses. — *La Presse médicale,* 3 février 1894.

CXXXVI. Quelques travaux récents sur le rôle du foie dans les auto-intoxications. — *Revue générale des Sciences,* 15 février 1894.

CXXXVII. Hémorrhagie méningée d'origine charbonneuse (en collab. avec M. Crochet). — *Société médicale des Hôpitaux*, 2 mars 1894.

CXXXVIII. La pneumonie dans l'érysipèle. — *La Presse médicale,* 10 mars 1894.

CXXXIX. Étiologie et pathogénie de la fièvre typhoïde. — *La Presse médicale,* 17 mars 1894.

CXL. Action des extraits de muscles, du sang et de l'urine sur la température animale. — *Archives de Physiologie*, 1[er] avril 1894.

CXLI. Action du sang veineux sur la température animale (en collab. avec M. Cadiot). — *Archives de Physiologie*, 1[er] avril 1894.

CXLII. Des lésions et des troubles hépatiques dans quelques infections. — *XI[e] Congrès international de Médecine,* Rome, 3 avril 1894 ; *La Presse Médicale,* 26 mai 1894.

CXLIII. Action de quelques toxines microbiennes sur le cœur. — *XIe Congrès international de Médecine*, Rome, 3 avril 1894.

CXLIV. Sur l'arrêt des échanges dans le choc nerveux. — *Société de Biologie*, 21 et 28 avril 1894.

CXLV. Le XIe Congrès international de Médecine. — *Revue générale des Sciences*, 15 mai 1894.

CXLVI. Note sur deux cas de tuberculose aviaire (en collab. avec M. Cadiot). — *Société de Biologie*, 9 juin 1894.

CXLVII. Application de la dialyse à l'étude de la toxicité urinaire. — *Société de Biologie*, 16 juin 1894.

CXLVIII. Des infections pneumococciques dans l'érysipèle. — *Société médicale des Hôpitaux*, 13 juillet 1894.

CXLIX. Les tumeurs malignes chez les animaux (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *La Presse médicale*, 14 juillet 1894.

CL. Nouvelles recherches sur le choc nerveux. — *Archives de Physiologie*, 1er octobre 1894.

CLI. Action des hautes pressions sur quelques bactéries. — *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 3 décembre 1894.

CLII. Action du sérum antidiphtérique sur la nutrition (en collab. avec M. Charrin). — *Société médicale des Hôpitaux*, 14 décembre 1894.

CLIII. Action des hautes pressions sur quelques bactéries. — *Archives de Physiologie*, 1er janvier 1895.

CLIV. L'incubation de l'érysipèle. — *La Presse médicale*, 9 février 1895.

CLV. Essai d'application de la sérumthérapie au traitement de la fièvre puerpérale (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie,* 23 février 1895.

CLVI. Les affections cardiaques. Importance des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides. — *La Presse médicale,* 9 mars 1895.

CLVII. Application de la sérumthérapie au traitement de quelques affections streptococciques (en collab. avec M. Charrin). — *Société de Biologie,* 30 mars 1895.

CLVIII. Des infections pneumococciques dans l'érysipèle. — *Revue de Médecine,* 10 avril 1895.

CLIX. Mécanisme des accidents consécutifs aux brûlures. — *La Presse médicale,* 11 mai 1895.

CLX. Influence des produits solubles du B. prodigiosus sur l'infection charbonneuse. — *Société de Biologie,* 18 mai 1895.

CLXI. La toxicité du sérum. — *La Presse médicale,* 8 juin 1895.

CLXII. Note sur les variations quotidiennes de l'urine et de l'urée. — *Archives de Physiologie,* 1[er] juillet 1895.

CLXIII. Note sur un cas de phlegmon périnéphrétique à pus stérile (en collab. avec M. Bonnet). — *Société médicale des Hôpitaux,* 5 juillet 1895.

CLXIV. Introduction à l'étude de la pathologie générale. — Pathologie comparée de l'homme et des animaux (en collab. avec M. Cadiot). — Étiologie et pathogénie : considérations générales. — Les intoxications. — Articles rédigés pour le *Traité de Pathologie générale,* publié par M. Bouchard, t. I, p. 1-84; — 85-124; — 155-158; — 669-1006. 16 juillet 1895.

Articles devant paraître dans le tome III du même ouvrage (actuellement sous presse). — Les réactions nerveuses (en collab. avec M. Bouchard). — Les processus pathogéniques de deuxième ordre.

CLXV. Les myocardites aiguës (Leçon recueillie et rédigée par M. Bonnet). — *La Presse médicale,* 20 juillet 1895.

CLXVI. Note sur la pathogénie de l'œdème (en collab. avec M. Josué). — *Société de Biologie,* 27 juillet 1895.

CLXVII. Les myélites d'origine streptococcique. — *Congrès de Médecine,* Bordeaux, 8 août 1895.

CLXVIII. Nouvelles recherches sur le streptocoque (vaccination, immunité, sérothérapie). — *Congrès de Médecine,* Bordeaux, 12 août 1895; *La Presse médicale,* 16 août 1895; *Le Mercredi médical,* 28 août 1895.

CLXIX. Contribution à l'étude de la suppuration (en collab. avec M. Josué). — *Congrès de Médecine,* Bordeaux, 12 août 1895.

CLXX. Contribution à l'étude clinique de l'érysipèle, d'après 597 observations personnelles. — *Revue de Médecine,* 12 novembre 1895 et 10 mars 1896.

CLXXI. Inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux gallinacés (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 7 décembre 1895.

CLXXII. Inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux psittacés (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 14 décembre 1895.

CLXXIII. Étude sur le rôle du sang dans la résistance aux infections. — *Archives des Sciences médicales,* 1[er] janvier 1896.

CLXXIV. Abcès streptococciques du foie consécutifs à une tumeur inflammatoire tubo-ovarienne. — *La Presse médicale,* 22 janvier 1896.

CLXXV. Note sur la tuberculose des perroquets (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie,* 25 janvier 1896.

CLXXVI. La tuberculose des perroquets : ses rapports avec la tuberculose humaine (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *La Presse médicale*, 29 janvier 1896.

CLXXVII. Appendicite expérimentale (en collab. avec M. Josué). — *Société médicale des Hôpitaux*, 31 janvier 1896.

CLXXVIII. Inoculabilité de la tuberculose des gallinacés aux mammifères (en collab. avec MM. Cadiot et Gilbert). — *Société de Biologie*, 8 février 1896.

CLXXIX. Unicité des tuberculoses humaine et aviaire (en collab. avec M. Gilbert). — *Société de Biologie*, 8 février 1896.

CLXXX. Le pouvoir atténuant du sérum. — *La Presse médicale*, 4 mars 1896.

CLXXXI. Sur un cas d'abcès dysentérique du foie ne contenant que des amibes (en collab. avec M. Peyrot). — *Académie de Médecine*, 7 avril 1896.

CLXXXII. Action des toxines streptococciques sur le lupus (en collab. avec M. Hallopeau). — *La Presse médicale*, 8 avril 1896.

CLXXXIII. Essai de stéthographie bilatérale (en collab. avec M. Gilbert). — *Société médicale des Hôpitaux*, 15 mai 1896.

CLXXXIV. Recherches expérimentales sur l'appendicite (en collab. avec M. Josué). — *Revue de Médecine*, 10 juin 1896.

CLXXXV. Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'oïdium albicans. — *Société de Biologie*, 4 juillet 1896.

CLXXXVI. Des applications des sérums sanguins au traitement des maladies. — *Rapport présenté au Congrès français de Médecine*, Nancy, 6 août 1896.

CLXXXVII. Quelques réflexions sur le traitement des scarlatines graves. Essai de sérothérapie. — *La Presse médicale*, 26 août 1896.

CLXXXVIII. Les infections non bactériennes. Recherches sur l'oïdomycose. — *Revue générale des Sciences*, 30 septembre 1896.

CLXXXIX. Des injections intra-veineuses d'eau salée dans l'empoisonnement strychnique. — *Société de Biologie*, 14 novembre 1896; *La Presse médicale*, 18 novembre 1896.

CXC. Influence des injections intra-veineuses d'eau salée sur l'élimination des poisons. — *Société de Biologie*, 28 novembre 1896.

CXCI. Stéthographe bilatéral (en collab. avec M. Gilbert). — *Société de Biologie*, 28 novembre 1896.

CXCII. Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations (en collab. avec M. Josué). — *Société de Biologie*, 12 décembre 1896.

CXCIII. Action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur la moelle osseuse (en collab. avec M. Josué). — *Société de Biologie*, 9 janvier 1897.

CXCIV. Essai de stéthographie bilatérale (en collab. avec M. Gilbert). — *Revue de Médecine*, 10 janvier 1897.

---

et l'appendice, on trouve successivement la séreuse et la musculeuse avec ses deux couches, l'une longitudinale, l'autre transversale. Puis vient la celluleuse, puis la *muscularis mucosæ* qui, sur l'appendice, se réduit à quelques fibres isolées. La muqueuse, au niveau du cæcum, est remarquable par ses belles glandes de Lieberkühn, au niveau de l'appendice par ses nombreux follicules clos qui forment une couche presque continue, et entre lesquels s'insinuent les culs-de-sac glandulaires.

---

s'entre-croisent les fibrilles; parfois elles se groupent au nombre de 30 ou 40, pour former des bandes qui s'étendent, enserrées par des fibrilles, entre deux points nodaux.

Des recherches, encore inédites, nous ont montré que la structure de la moelle est à peu près semblable chez l'homme; au contraire, chez le cobaye, les cellules sont très nombreuses et forment de larges bandes anastomosées que limitent les fibrilles et dont les intervalles sont remplis de graisse.

II. — TÉRATOLOGIE

Anatomie des organes génito-urinaires d'un chien hypospade (XX-XXVI-XXXVI).

J'ai fait avec M. Retterer l'étude des organes génitaux et urinaires d'un chien atteint d'hypospadias périnéal. L'anomalie était essentiellement constituée par l'absence de la paroi inférieure de l'urèthre dans sa portion spongieuse.

L'étude de ce cas nous a conduits à rejeter l'opinion généralement admise sur l'origine du gland ; on considère cet organe comme constitué par un renflement du corps spongieux de l'urèthre. Nos recherches nous ont permis de conclure que la partie supérieure du gland (les deux tiers au moins) représente la partie terminale des corps caverneux, devenue érectile grâce aux nombreux vaisseaux fournis par les artères dorsales du pénis ; une partie seulement de la moitié inférieure est une dépendance du corps spongieux. Cette conclusion est acceptée aujourd'hui par la plupart des embryologistes.

Rein unique et utérus unique chez une lapine (CXXI).

J'ai eu l'occasion d'étudier, avec M. Retterer, une lapine qui présentait les particularités suivantes : absence complète du rein et de l'uretère droits ; ovaire et pavillon droits normaux ; oviducte imperforé ; absence de la corne utérine droite ; aucun débris du corps de Wolff.

La présence de l'ovaire et de l'extrémité antérieure de l'oviducte prouve que la glande génitale et le canal de Muller peuvent se développer, même en l'absence du corps de Wolff. Mais l'allongement du canal de Muller, c'est-à-dire le développement de la portion qui va atteindre le sinus uro-génital, est intimement lié à l'existence de ce dernier. Notre observation se trouve ainsi élucider un détail d'embryologie fort controversé.

III. — PHYSIOLOGIE

Physiologie normale et pathologique du foie (CIV).

Ce volume, écrit pour la collection Léauté, renferme les chapitres suivants :

I. — Considérations générales sur la cellule hépatique et sur sa structure; constitution chimique et toxicité du tissu hépatique.

II. — Circulation sanguine. Étude des causes qui font circuler le sang dans la veine-porte : modifications de cette circulation dans les maladies. Rôle des vaso-moteurs.

III. — Étude comparative du sang porte et du sang sus-hépatique.

IV. — La sécrétion biliaire. Composition de la bile et origine des principes qu'on y trouve. Rôle de la bile. Variations de cette sécrétion dans les maladies. Influence des cholagogues. Toxicité de la bile.

V. — Glycogénie hépatique. Étude chimique du glycogène. Influence du jeûne, de l'alimentation, des maladies sur la glycogénie. Origine et transformation du glycogène ; influence du système nerveux. Les glycosuries d'origine hépatique.

VI. — Action du foie sur les matières grasses.

VII. — Action du foie sur les matières albuminoïdes et sur la fibrine.

VIII. — Fonction uropoiétique du foie.

IX. — Action du foie sur les poisons.

X. — Fonctions du foie chez le fœtus.

XI. — Extirpation du foie et ligature de la veine-porte.

XII. — Le foie chez les invertébrés.

XIII. — Des relations qui unissent les diverses fonctions du foie.

Dans ce chapitre j'ai essayé d'établir, contrairement à l'opinion ancienne, que les diverses fonctions du foie sont intimement liées entre elles, car elles dépendent toutes de l'activité des cellules. Il est démontré aujourd'hui que la biligénie et la glycogénie varient parallèlement; Noël Paton a donné une démonstration semblable pour l'uropoièse et la biligénie; enfin, j'ai essayé d'établir, par des expériences personnelles, que la fonction glycogénique et l'action sur les poisons se modifient dans les mêmes conditions. Ces faits comportent de nombreuses applications cliniques; ils expliquent pourquoi, dans les affections du foie qui s'accompagnent de glycosurie alimentaire, la toxicité de l'urine augmente dans des proportions notables.

Extirpation du foie chez la grenouille (LXXXV).

Une grenouille qu'on a privée de son foie succombe en deux ou trois jours si on la maintient dans de l'eau stagnante, en deux ou trois semaines si on la place dans de l'eau courante. Dans le premier cas, les produits excrémentitiels rejetés par l'urine sont sans cesse résorbés et, le rôle protecteur du foie faisant défaut, ne tardent pas à provoquer une intoxication mortelle.

Physiologie de l'appendice (CLXXXIV).

Dans le but d'étudier le liquide de l'appendice iléo-cæcal, j'ai pratiqué, avec l'aide de M. Josué, des fistules appendiculaires sur un certain nombre de lapins. Nous avons obtenu ainsi, en 24 heures, 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide clair, visqueux, alcalin. Ce liquide n'agit ni sur la fibrine, ni sur la saccharose; il possède seulement la propriété, quelque peu banale, de saccharifier l'amidon; enfin, il est dépourvu de toute action bactéricide sur les microbes, notamment sur le coli-bacille; il semble donc exercer simplement une action mécanique.

Malgré le développement des vaisseaux qui s'y distribuent, l'appendice absorbe lentement les substances qu'on y introduit; un sel de strychnine injecté dans l'appendice tue en 38 minutes; à la même dose, il tue en 26 minutes, quand on l'introduit dans le cæcum, en 12 minutes quand on l'injecte dans une anse de l'intestin grêle.

Physiologie de l'intestin (XXXVIII).

Cet article, rédigé pour le *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*, comprend les chapitres suivants :

État des aliments à leur arrivée dans l'intestin; — mouvements intestinaux; — innervation; — rôle de la bile dans la digestion; — rôle du suc pancréatique; — suc intestinal; — rôle des microbes intestinaux; — gaz intestinaux; — digestion chez le fœtus et le nouveau-né; — absorption.

Veine porte (développement et physiologie) (XXVII).

Article rédigé pour le *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales.*

Des localisations médullaires (LXV).

Par une série d'expériences sur des grenouilles, j'ai essayé d'établir, conformément à l'opinion de Müller, Engelhart, Harless, et contrairement à celle de Vulpian, qu'il existe dans la moelle épinière des centres pour les mouvements coordonnés de flexion et d'extension des membres postérieurs.

Toxicité de l'urine chez divers animaux (XII-XIII).

A la suite des travaux de M. Bouchard, j'ai étudié, avec M. Charrin, la toxicité urinaire chez différents animaux: nous avons reconnu que cette toxicité est bien plus élevée chez les herbivores que chez les carnassiers, ce qui tient à la grande quantité de sels potassiques que contiennent les urines ; aussi peut-on diminuer la toxicité de ce liquide en modifiant l'alimentation et notamment en soumettant les animaux au régime lacté : ce résultat explique,

en partie, l'action favorable du lait dans les maladies où l'intoxication joue un rôle.

Application de la dialyse à l'étude de la toxicité urinaire (CXLVII).

Les matières dialysables de l'urine, c'est-à-dire les sels minéraux, y compris les sels potassiques, l'urée, les matières colorantes, etc., ne sont presque pas toxiques; elles exercent généralement une action thermogène, précédée parfois d'une action hypothermisante.

Les matières non dialysables sont beaucoup plus toxiques que l'urine totale : elles possèdent un pouvoir hypothermisant très marqué. Si on les réunit aux matières dialysables, elles perdent leur toxicité; le mélange n'est pas plus actif que l'urine en nature.

Toxicité des extraits de tissus normaux (LXXXI).

En injectant dans les veines des extraits de tissus, préparés à froid, j'ai obtenu les résultats suivants : les extraits de 22 à 23 grammes de rein ou de 12 à 14 grammes de cerveau ne déterminent que des accidents passagers. Les extraits de foie, à la dose de 14 à 20 grammes par kilogramme, amènent la mort en quelques heures; les animaux sont anéantis, les pupilles se rétrécissent, une diarhée abondante se produit, la respiration s'accélère et la mort arrive, précédée parfois de convulsions. Cette description a été confirmée récemment par MM. Mairet et Vires.

La toxicité du tissu musculaire est généralement plus faible; il faut souvent injecter l'extrait de 90 grammes par kilogramme pour amener la mort; mais il suffit parfois d'introduire l'extrait de 15 à 20 grammes.

Le chauffage à 60° amène un volumineux coagulum et fait perdre aux extraits la plus grande partie de leur toxicité.

Toxicité du sang (XV-CLXIV).

On savait depuis longtemps que le sang d'un animal, injecté dans les veines d'un animal d'espèce différente, amène la mort

plus ou moins rapidement. Nous avons établi que le sang défibriné du chien tue le lapin à la dose moyenne de 25 centimètres cubes par kilogramme. Le sérum du cheval est, au contraire, fort peu toxique : on peut injecter dans les veines 40 à 45 centimètres cubes par kilogramme, sans provoquer aucun trouble.

Action des extraits de muscles, des urines et du sang sur la température (CXIII, CXIV, CXXIX, CXXX, CXL, CXLI, CXLVII).

Les extraits de muscles, qu'on les pratique à chaud ou à froid, au moyen de l'eau ou de l'alcool, renferment des substances thermogènes qui provoquent des élévations de température atteignant 1°,5 ou 2° et durant parfois sept heures et plus.

Le sang artériel, injecté dans les veines, ne détermine aucune modification de la température, ou provoque une légère hypothermie de 0°, 1 à 0°, 6.

Le sang artériel défibriné détermine au contraire des élévations thermiques atteignant 0°,5 à 1°. Ainsi, il suffit de défibriner le sang pour lui communiquer une propriété qui manque au sang total.

Le sérum sanguin agit comme le sang défibriné.

Le liquide de la pleurésie ou de l'hydrocèle élève également la température.

On ne peut attribuer l'action du sang défibriné et du sérum à un ferment, car un chauffage prolongé à 60° ne modifie nullement le pouvoir thermogène de ces liquides. Ce résultat a été vérifié par MM. Mairet et Bosc.

Un fait curieux, c'est que le sang artériel élève la température quand il provient d'un animal refroidi.

Contrairement au sang artériel, le sang veineux, injecté dans les veines, est thermogène ; le résultat, cependant, n'est pas tout à fait constant et, dans quelques cas, le sang veineux se comporte comme le sang artériel.

L'injection intra-veineuse d'urine normale provoque une élévation de température, parfois précédée d'un léger abaissement initial. L'urine émise pendant une journée de repos est moins thermogène que l'urine émise pendant une journée de travail.

L'eau obtenue par condensation de la vapeur contenue dans l'air expiré détermine chez les animaux une élévation de température.

Ces divers résultats peuvent servir de base à des recherches de pathologie expérimentale. Il est plus difficile d'en tirer des conclusions en physiologie. Cependant, on peut se demander si les substances thermogènes et hypothermisantes qui se trouvent dans l'organisme et qui se modifient si facilement, ne jouent pas un rôle dans la régularisation de la chaleur animale et dans le mécanisme de la fièvre.

Variations quotidiennes de l'urine et de l'urée (CLXII).

L'élimination de l'urine et de l'urée se fait, chez l'homme, suivant le type tierce, qui alterne parfois avec le type quarte. En étudiant les variations de l'urine aux différentes heures de la journée, on trouve que la quantité d'urine s'élève après le réveil; elle diminue pendant les repas, pour s'élever notablement pendant les deux heures qui leur font suite; mais la diurèse alimentaire est beaucoup plus marquée après le déjeuner qu'après le dîner, même lorsque la quantité de boissons ingérécs au repas du soir est plus considérable.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Appareil pour injections intra-veineuses (CXXXII).

Cet appareil se compose simplement d'un réservoir gradué qu'on remplit du liquide à injecter. Une poire à air permet d'exercer une pression constante sur le liquide qui s'écoule par une tubulure inférieure. Le récipient est contenu dans un vase de verre qu'on remplit d'eau à la température nécessaire. L'appareil peut être facilement stérilisé.

Stéthographe bi-latéral (CXCI).

Ce stéthographe diffère des pneumographes ordinaires en ce qu'il inscrit séparément la dilatation de chaque moitié du thorax.

Il se compose de deux tambours manipulateurs en aluminium qu'on fixe à la partie antérieure de la poitrine. Un lien part de chaque tambour pour aller s'attacher au rachis ; de cette façon, les deux parties de l'appareil sont complètement indépendantes. Chaque tambour manipulateur est relié, par un tube en caoutchouc, à un tambour enregistreur, de telle sorte qu'on recueille, à chaque exploration, deux lignes superposées et par conséquent facilement comparables.

Procédé d'injection dans les voies biliaires (LXVIII).

Ce procédé consiste essentiellement à introduire une canule dans le cholédoque en passant par le duodénum : de cette façon, on peut faire des injections dans le conduit, sans avoir à pratiquer de ligature et, par conséquent, sans modifier le cours de la bile. Le piqûre faite au duodénum est négligeable, les fibres musculaires de l'intestin suffisent à assurer l'occlusion.

IV. — BACTÉRIOLOGIE

Action des hautes pressions sur quelques bactéries (CLI-CLIII).

Dans une première série d'expériences, j'ai soumis diverses bactéries (charbon sporulé ou asporogène, staphylocoque doré, streptocoque, coli-bacille) à des chocs répétés qui déterminaient, dans le liquide où elles étaient contenues, des élévations de pression de 200 à 250 kilogrammes par centimètre carré. Il ne s'est produit aucune modification dans la vitalité ou les propriétés des microbes.

J'ai recherché alors l'influence des hautes pressions, atteignant 1000, 2000 et 3000 kilogrammes par centimètre carré ; la durée de chaque compression a varié de 6 à 12 minutes. Dans ces conditions, le staphylocoque doré et le coli-bacille n'éprouvent aucun trouble ; le streptocoque supporte 1000 kilogrammes ; mais une pression de 3000 fait périr une partie des éléments et atténue ceux qui survivent. Pour le charbon, les résultats varient quelque peu, suivant que les cultures sont sporulées ou asporogènes ; dans le premier cas, il se fait une légère diminution du pouvoir pathogène, sans qu'il se produise de modification du pouvoir végétatif ; dans le second cas, les pressions de 2000 et surtout de 3000 provoquent une stérilisation incomplète du liquide et une très grande atténuation ; l'inoculation des cultures ainsi modifiées détermine une véritable maladie chronique.

On peut donc conclure que les bactéries possèdent une grande résistance vis-à-vis des élévations de pression. Il faut les soumettre à 2000 et 3000 kilogrammes par centimètre carré (2600 atmosphères) pour provoquer, chez quelques-unes, des troubles appréciables.

Action de la bactéridie charbonneuse et du B. septicus putidus sur le lait (CV, CXVIII, CXXVII).

Si l'on sème la bactéridie charbonneuse dans un tube à essai contenant 15 à 20 centimètres cubes de lait, on constate que le milieu est coagulé vers le troisième jour ; si on fait l'ensemencement dans un ballon à fond plat, le lait ne se coagule plus ; il se transforme simplement en un liquide jaune brunâtre.

La différence des résultats tient à une différence dans l'apport de l'air ; car, en augmentant la quantité de lait contenue dans le ballon, de façon à donner à la tranche liquide une hauteur de 4 à 5 centimètres, la coagulation se produit.

La coagulation est due à un ferment soluble que j'ai retrouvé, même quand le lait ne se coagule pas ; dans ce dernier cas, la bactéridie agit sur la caséine et la transforme en une matière incoagulable.

Les résultats sont analogues en semant dans du lait le B. septicus putidus ; ils sont même plus nets, car ce microbe est facultativement anaérobie ; or, si on le fait croître à l'abri de l'oxygène, il provoque une coagulation extrêmement rapide et énergique.

Ces faits montrent combien les résultats varient quand on modifie légèrement le dispositif expérimental : il suffit de changer la forme d'un vase pour obtenir des effets différents. M. Etienne a observé des résultats comparables avec un échantillon de colibacille.

Des modifications qu'on peut provoquer dans les fonctions chromogènes des microbes.

Dans une première note, publiée en collaboration avec M. Charrin (XVIII), nous avons montré qu'en ajoutant des antiseptiques aux milieux de culture on peut amoindrir ou supprimer la production du pigment chez plusieurs espèces chromogènes (B. pyocyanique, B. vert de l'intestin). Ce résultat a été obtenu avec du sublimé, du naphtol, et même avec des substances insolubles comme le sulfure de mercure. On peut aussi entraver la

production du pigment en plaçant la culture dans de l'air raréfié ou au contraire en la soumettant à l'action de l'oxygène pur.

Plus tard (1), je suis parvenu aux mêmes résultats avec le *Staphylococcus aureus* et le *B. prodigiosus*. Pour ce dernier microbe, il suffit de recouvrir le milieu de culture d'une couche d'huile pour supprimer la fonction chromogène; si plus tard on retire l'hûile, la couleur rouge apparaît.

Enfin, j'ai constaté que de petites doses d'antiseptiques, loin de l'entraver, activent la production des pigments.

Morphologie du B. prodigiosus (2).

En étudiant certaines cultures du B. prodigiosus, j'ai vu se produire dans les premières heures du développement des formes bien différentes de celles qu'on observe dans les cultures adultes. C'étaient des bâtonnets ou des filaments, dont quelques-uns présentaient des renflements en massue, d'aspect fusiforme ou piriforme, et devaient être considérés comme des formes involutives précoces; en effet, ces éléments ne tardaient pas à subir une désintégration granuleuse et à disparaître. Quant aux filaments et aux bâtonnets, ils se segmentaient plus ou moins rapidement : la culture présentait alors son aspect habituel.

En faisant croître le B. prodigiosus sur des milieux antiseptisés, j'ai pu obtenir aussi des formes anomales : formes en spirilles, longs filaments, etc.

Influence du sérum normal sur la morphologie de la bactéridie charbonneuse (XLVIII).

En semant la bactéridie charbonneuse dans le sérum d'animaux normaux, on constate que les microbes qui se développent présentent des formes particulières; ces formes varient suivant l'espèce qui a fourni le sérum, et ces variations, sauf quelques détails secondaires, sont toujours les mêmes pour une même espèce.

(1) Expériences citées dans les leçons de M. Bouchard sur la *Thérapeutique des maladies infectieuses*. Paris, 1889.
(2) Bouchard. *Loc. citat.*

Dans le sérum du cobaye, ce sont des filaments segmentés comme dans le bouillon. Dans le sérum du chat et du chien, ce sont des bâtonnets assez longs et trés épais, isolés ou accouplés deux à deux; le protoplasma est granuleux, les bords sont souvent sinueux, les extrémités parfois renflées en massue. Dans le sérum de la grenouille, ce sont de longues chaînettes, extrêmement minces, dont les segments ont des longueurs variables.

Ces faits ont été confirmés par différents observateurs et notamment par Pane, Pernisse et Alessi.

Influence du sérum des animaux vaccinés sur la morphologie de quelques microbes (XLVI, XLVII, LIII, LXX).

Le bacille du charbon symptomatique et le bacille pyocyanique ne présentent pas de variations morphologiques quand on les sème dans du sérum normal de cobaye ou de lapin. Il n'en est plus de même quand ce sérum provient d'animaux vaccinés.

Pour le bacille pyocyanique, les éléments, au lieu d'être isolés, sont réunis en chaînettes plus ou moins longues, composées de six à dix segments. La longueur de chaque segment est trés variable; la largeur est inférieure à la largeur normale. Souvent le protoplasma est granuleux. Enfin les bacilles ont tendance à se réunir en amas, ce qui explique l'aspect grumeleux des cultures.

Ce sont aussi des chaînettes qu'on trouve en semant le bacille du charbon symptomatique dans le sérum d'animaux vaccinés contre cet agent pathogène. Dans quelques cas, les éléments constitutifs des chaînettes sont devenus presque analogues à des micrococques ; on pourrait croire à une contamination accidentelle par un streptocoque, mais il suffit de reporter une goutte de cette culture dans du sérum normal pour constater qu'il ne s'est pas glissé d'impuretés.

Action du sérum des animaux malades (XLVI).

Dans notre première note sur les propriétés bactéricides du sérum, c'est-à-dire dés 1889, nous avons montré, M. Charrin et

moi, que le sang des animaux malades, alors même qu'ils succombent à l'infection, possède des propriétés analogues à celles du sang des vaccinés et se montre également bactéricide.

Ce résultat, vivement critiqué au début, a été vérifié depuis dans un grand nombre de circonstances diverses. Il ne présente, du reste, rien de paradoxal; il indique simplement que l'organisme réagit dés le début de l'infection et sécrète, même dans les cas funestes, les substances nécessaires à sa défense.

Culture du charbon symptomatique dans le sérum normal (LXX).

Le bacille du charbon symptomatique se développe facilement quand on le sème dans du sérum de lapin, recouvert d'une couche d'huile stérilisée. Le développement est très abondant pendant quarante-huit heures, comme en témoigne la grande quantité de gaz formé, puis il s'arrête. A ce moment, le sérum est devenu acide et exhale une forte odeur d'huile rance. Cet effet tient à la présence d'acides gras et notamment d'acide oléique que j'ai pu caractériser par la solubilité de son sel de zinc dans l'éther. Le bacille du charbon symptomatique a donc la propriété de dédoubler les graisses neutres.

En remplaçant l'huile d'olive par de l'huile de vaseline, le milieu reste alcalin, mais la végétation se fait avec moins d'activité.

Bacillus hydrophilus fuscus (CXIX).

Chez des grenouilles qui succombèrent spontanément, j'ai trouvé ce microbe, découvert dans des conditions analogues par Sanarelli. C'est un agent qui paraît très répandu et qu'on rencontre souvent dans l'eau; ce qui lui donne un certain intérêt, c'est qu'il possède des propriétés pathogènes trés marquées pour les poissons, les batraciens et les mammifères. On ne l'a pas encore rencontré chez l'homme.

V. — PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

A. — ROLE DU FOIE DANS LES INTOXICATIONS

Action du foie sur les alcaloïdes végétaux (VII, IX, XIV, XV, XVI, XLIV, LXXXIII, CIV, CLXIV).

Pour mettre en évidence l'action du foie sur les alcaloïdes végétaux, j'ai eu recours aux méthodes suivantes :

1° Injection *lente* d'une solution *diluée* comparativement dans une veine périphérique et dans un rameau de la veine porte ;

2° Trituration du foie avec l'alcaloïde ; injection, dans les veines périphériques, du liquide obtenu par expression ;

3° Étude de l'intoxication chez des mammifères dont la veine porte a été liée ;

4° Étude de l'intoxication chez des grenouilles dont on a extirpé le foie.

Dans ces diverses conditions, le foie a arrêté tous les alcaloïdes que j'ai étudiés : nicotine, quinine, morphine, atropine, hyoscyamine, strychnine, vératrine, cicutine. Il en a été de même pour le curare.

D'une façon générale, on peut dire que, pour intoxiquer un animal, il faut introduire par la veine porte une dose double de celle qui est mortelle quand l'injection est poussée par une veine périphérique, c'est-à-dire quand la substance ne traverse pas le foie.

Action du foie sur la digitaline (XXX).

Le foie n'agit par indifféremment sur toutes les substances végétales ; c'est ainsi qu'il n'exerce aucune action sur la digitaline.

Le foie est donc comme le rein ; il possède un pouvoir électif,

et le rapprochement me paraît d'autant plus juste que, dans ces deux organes, les capillaires présentent une structure particulière qui semble favoriser les échanges entre le sang et les tissus.

Action du foie sur la strychnine (LXXXIII).

Quelques auteurs ayant prétendu que le foie n'arrête pas la strychnine, j'ai dû reprendre la question. J'ai fait voir tout d'abord que ceux qui sont arrivés à des conclusions différentes des miennes ne se sont pas placés dans les mêmes conditions expérimentales. C'est ainsi qu'ils ont injecté brusquement des solutions concentrées et, dans ce cas, comme l'avait déjà établi Cl. Bernard pour le sucre, on ne permet pas à la glande hépatique d'exercer son action d'arrêt.

On peut, du reste, démontrer facilement que la strychnine s'accumule dans le foie. Qu'on empoisonne un animal, puis qu'on recherche la strychnine dans ses différents tissus, on verra qu'à poids égal le foie contient cinq fois plus de strychnine que le rein, onze ou douze fois plus que les muscles. Enfin, en opérant sur le tiers de la masse totale du sang, on ne trouve pas trace d'alcaloïde, ce qui démontre à quel degré extrême de dilution le poison est amené au contact des tissus. On conçoit donc combien on s'éloigne des conditions normales quand on injecte d'un coup, dans une branche de la veine porte, une dose mortelle de strychnine.

Action du foie sur divers poisons organiques (XV).

L'action d'arrêt du foie s'étend à un grand nombre de substances organiques. C'est ainsi que le foie est capable de s'emparer de la *bile* ; il agit sur les poisons des *viandes pourries* ou des *matières fécales,* ou plus exactement sur leurs extraits alcooliques ; il collabore à la *sulfoconjugaison* de l'indol et du phénol, c'est-à-dire à la transformation de ces substances en corps peu toxiques ; enfin, il arrête les sels d'*ammoniaque* à acide organique ou carbonique, tandis qu'il n'agit pas sur les sels à acide fort (sulfate, chlorhydrate) ; en injectant comparativement du carbonate d'ammoniaque dans une veine périphérique et dans une branche de

la veine porte, j'ai reconnu que l'urine contient une grande quantité du sel ammoniacal dans le premier cas; elle n'en renferme pas dans le second.

Parmi les autres substances azotées, je signalerai l'*albumine* de l'œuf, la *peptone*, la *caséine* comme étant arrêtées et transformées par le foie.

Enfin, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, le foie n'a que peu d'action sur les substances *ternaires*; il n'arrête qu'une petite quantité d'*alcool* et ne modifie pas la toxicité de l'*acétone* et de la *glycérine*.

Action du foie sur les poisons d'origine microbienne (XV).

Sur ce point, la question est fort controversée et les résultats sont assez discordants. Il semble cependant que le foie agit sur certaines toxines, sur celles au moins qui, par leur solubilité dans l'alcool, se rapprochent des alcaloïdes; ainsi, il exerce une action d'arrêt sur les extraits alcooliques des viandes pourries et sur les extraits alcooliques des matières fécales des typhiques (1); dans les deux cas, la quantité nécessaire pour tuer un animal doit être deux fois plus considérable quand le poison traverse le foie.

Action du foie sur les poisons minéraux.

Le foie est capable d'arrêter et d'emmagasiner un grand nombre de sels minéraux : sels de fer, de cuivre, etc. Il reste sans action sur les sels de soude et de potasse.

Résumé de l'action du foie sur les poisons.

Pour qu'on puisse se rendre mieux compte des résultats que j'ai obtenus, je les ai résumés dans le tableau suivant. Je n'ai fait figurer que mes recherches personnelles, laissant de côté les résultats de ceux qui, comme Heger et Schiff, m'ont précédé dans cette étude, et de ceux qui ont confirmé récemment l'action du foie sur les diverses substances toxiques (Paschutin, Gley, Eon du Val, Gottlieb, Munk, Verhoogen, Kotliar, etc.).

(1) Expériences rapportées dans la thèse de M. Legry (Paris, 1890).

SUBSTANCES INJECTÉES	TITRE centésimal des solutions.	DOSE MORTELLE par kilogr. — Injection par veine périphér.	veine porte.	RAPPORT entre les toxicités suivant la voie d'injection.
	Gr.	Gr.	Gr.	
Chlorure de potassium	0,55	0,18	0,18	»
Chlorure de sodium	10	5,17	5,88	»
Lactate de sodium	10	2,49	2,90	»
Salicylate de soude	4	0,9	1,45	1,6
Lactate de protoxyde de fer	1	0,4	1,19	2,9
Albuminate de cuivre	1,81	0,4	0,81	2
Nicotine	0,5	0,005	0,005	»
	0,05	0,007	0,014	2 (1)
Sulfate neutre d'atropine	0,41	0,041	0,192	4,6
Curare	0,025	0,002	0,006	3
Sulfovinate de quinine	0,25	0,06	0,16	2,66
Sulfate de strychnine	0,001	0,00018	0,0003 (2)	1,6
Chlorhydrate de morphine	1	0,35	0,68	1,93
Macération de digitale	4,16	1,4	1,6	»
Digitaline	0,02	0,0031	0,0032	»
Alcool	20	7,77	9,44	1,21
Acétone	20	6,94	6,96	»
Glycérine	25	10	9	»
Produits de dédoublement de l'albumine	4,5	1,13	1,12	»
Chlorhydrate d'ammoniaque	2	0,39	0,34	»
Carbonate d'ammoniaque	1	0,24	0,4	1,61
Lactate d'ammoniaque	1,5	0,63	1,13	1,79
Muscles putréfiés (extr. alcoolique)	400 (3)	91	216	2,36
Matières typhiques (extr. alcoolique)	4 689 (4)	461	991	2,15
Bile	33	4	6	1,5
Urine	»	34	67	1,96

(1) Expériences montrant l'importance de la dilution.
(2) Dose ne déterminant aucun accident.
(3) L'extrait de 400 grammes de viandes pourries avait été repris dans 100 c. c. d'eau.
(4) L'extrait de 4 689 grammes de matières fécales de typhiques avait été repris dans 100 c. c. d'eau.

Toxicité du sang de la veine porte (XV).

Tous ces faits démontrant que le foie agit sur la plupart des poisons que lui amène la veine porte et, d'autre part, de nombreux travaux ayant établi qu'il se forme constamment des substances toxiques dans l'organisme, j'ai été conduit à étudier la *toxicité du sang* dans les diverses parties du système veineux. J'ai injecté à des lapins du sang de chien défibriné et j'ai obtenu les résultats suivants.

TOXICITÉ DU SANG PROVENANT		
des veines périphériques.	de la veine porte.	des veines hépatiques.
c. c.	c. c.	c. c.
24	11,65	23
25,5	11,5	»
26	10,6	»
26	8,27	»
Moyennes : 25,3	10,57	23

Il faut remarquer cependant que les résultats ne sont pas absolument constants. Dans quelques cas, le sang de la veine porte ne s'est guère montré plus toxique que le sang de la circulation générale.

Rapport entre la richesse glycogénique du foie et son action sur les poisons (VII-IX-XV-XLIV).

L'action protectrice du foie peut subir d'importantes variations qui marchent de pair avec les variations de la *richesse glycogénique*.

C'est ce qu'on peut démontrer facilement en mettant les animaux à l'inanition. Au bout de vingt-quatre heures de *jeûne*, le foie du lapin retient deux fois moins d'atropine et dix fois moins de quinine que pendant la période digestive. On peut encore diminuer et même abolir l'action du foie sur les poisons en entravant la fonction glycogénique, par exemple en produisant des *broncho-*

pneumonies expérimentales, en sectionnant les pneumogastriques, en liant le canal cholédoque ou en soumettant les animaux à l'intoxication phosphorée.

Cette corrélation se poursuit plus loin : Cl. Bernard a démontré que chez l'*embryon* le foie ne contient de glycogène que dans la deuxième partie de la vie intra-utérine, et c'est justement à partir de ce moment qu'il commence à agir sur les poisons.

Enfin, en *stimulant* la fonction glycogénique, par exemple en injectant de l'*éther* par un rameau de la veine porte, on augmente simultanément l'action protectrice de la glande hépatique.

Modifications des alcaloïdes et de l'ammoniaque au contact de la glycose (XV).

Les faits précédents m'ont conduit aux recherches suivantes : j'ai chauffé en vase clos divers alcaloïdes avec de la glycose, et j'en ai vu quelques-uns se modifier profondément : l'atropine notamment est devenue beaucoup moins toxique. Le résultat a été surtout intéressant avec les sels d'ammoniaque : le chlorhydrate, sur lequel le foie n'agit pas, ne subit aucune modification ; au contraire, le carbonate et le lactate perdent presque complètement leur toxicité. Il est possible que des modifications semblables se passent dans le foie ; mais je ne voudrais pas développer cette idée, n'osant transporter à l'organisme les résultats obtenus dans des expériences *in vitro*.

Le foie dans les maladies (XI-XV).

Dans un grand nombre de maladies, plusieurs troubles morbides reconnaissent pour cause une insuffisance hépatique. C'est ce qu'on observe au cours des *maladies infectieuses*, où le rôle du foie est d'autant plus important que les sources d'intoxication sont multipliées. Or, s'il est vrai que le foie normal est capable d'annihiler l'action des toxines qu'on trouve dans l'organisme des malades, on conçoit que l'intoxication sera plus grave si l'action du foie vient à faiblir.

Pour apprécier l'action du foie sur les poisons, au cours des différentes maladies de cet organe, j'ai repris l'étude de la *glycosurie*

alimentaire, c'est-à-dire la glycosurie qu'on provoque par l'ingestion d'une certaine quantité de sirop de sucre. Contrairement à l'opinion courante, j'ai reconnu que cette glycosurie est liée à des altérations des cellules hépatiques et non à des modifications de la circulation porte. Mes observations cliniques, au nombre de quatorze, m'ont amené aux conclusions suivantes, confirmées par MM. Hanot et Gilbert, Dujardin-Beaumetz, Surmont.

Dans un grand nombre de cas, les cellules hépatiques deviennent incapables de fixer un excès de sucre alimentaire; on voit alors augmenter la toxicité de l'urine. Cette *hypertoxie urinaire*, permet l'élimination des poisons que le foie ne peut plus arrêter : c'est une sauvegarde pour l'économie. Parfois, malgré l'insuffisance hépatique, les urines sont peu toxiques : c'est que les poisons s'accumulent dans l'organisme pour être rejetés plus tard sous forme de *crise urinaire*.

Je n'insisterai pas sur les *préceptes thérapeutiques* qui découlent de ces résultats et qui peuvent se résumer en deux propositions : agir contre les causes qui tendent à abaisser la richesse glycogénique du foie; diminuer les sources d'auto-intoxication de l'organisme, particulièrement au moyen de l'antisepsie intestinale.

B. — TOXICOLOGIE SPÉCIALE

Toxicité des sels de cuivre (XIX).

Mes recherches ont porté sur l'albuminate de cuivre et le tartrate double de cuivre et de sodium; ces deux sels, n'altérant pas les albumines, peuvent être introduits directement dans le sang.

Au moyen d'injections intra-veineuses, j'ai reconnu que la toxicité de ces sels correspond à 11 milligrammes de cuivre métallique quand l'injection est pratiquée par une veine périphérique, à 22 milligrammes quand elle est faite par un rameau de la veine porte. L'animal succombe au milieu de phénomènes paralytiques qui suivent une marche ascendante, débutant par les membres postérieurs et s'étendant progressivement aux membres antérieurs puis au diaphragme, le cœur continuant à battre.

Sur le prétendu antagonisme toxique de quelques poisons (XXV).

Pour étudier l'antagonisme des substances toxiques, j'ai injecté dans les veines différents poisons isolés ou associés deux à deux; les résultats peuvent se résumer en trois propositions.

1° Les deux substances toxiques agissent comme si elles étaient isolées, et l'animal succombe quand il a reçu la dose mortelle de l'une des deux (morphine et chlorure de potassium);

2° Les deux poisons agissent synergiquement et leurs toxicités respectives s'additionnent exactement (morphine et atropine, quinine et morphine, atropine et quinine);

3° Dans quelques cas, le mélange est plus toxique que ne l'indique la somme des composants (quinine et chlorure de potassium).

Jamais, avec les substances étudiées, je n'ai observé une neutralisation plus ou moins complète d'un des deux poisons par l'autre.

Altérations intestinales dues à l'action du sublimé (VIII).

L'injection, dans les veines ou sous la peau de lapins et de cobayes, de faibles doses de sublimé, détermine au niveau du gros intestin des plaques de sphacèle et des ulcérations. Ces lésions semblent dues à des hémorrhagies qui se produisent dans le tissu cellulaire sous-muqueux, détachent la muqueuse et la privent ainsi de ses moyens de résistance contre les microbes intestinaux.

C. — MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

Origine bulbaire du tic de la face (LV).

S'il est fort difficile de créer chez les animaux des maladies nerveuses semblables à celles de l'homme, on peut profiter de celles qui se développent spontanément pour en étudier la physiologie pathologique.

J'ai eu justement l'occasion d'observer, avec MM. Cadiot et

Gilbert, une chienne atteinte d'un tic essentiel de la face, siégeant dans le domaine de la septième paire. Nous avons pu, chez cet animal, détruire successivement les circonvolutions cérébrales, la capsule interne, le cervelet, la protubérance, sans modifier le tic; celui-ci ne cessa que lorsque nous eûmes extirpé le noyau bulbaire du facial.

Origine bulbaire d'un tic réflexe de la cinquième paire (LXXXII).

Chez un chien qui avait reçu une injection intra-pleurale de mercure métallique, nous vîmes se développer un tic localisé aux muscles innervés par la branche motrice du trijumeau. Ce tic a été enregistré et nous avons pu remarquer que ses caractères se modifiaient légèrement sous l'influence des excitations faradiques du vago-sympathique. En soumettant cet animal aux mêmes mutilations que celui qui fait l'objet des recherches précédentes, nous avons reconnu que le tic avait pour point de départ un trouble fonctionnel siégeant au niveau des noyaux bulbaires.

Pneumothorax expérimental (LXXXII).

Dans ces recherches, faites avec M. Gilbert, sur des chiens non chloroformés chez lesquels on enregistrait la respiration et la circulation, nous avons obtenu les résultats suivants.

1° Au moment de l'ouverture de la plèvre, il se produit une expansion inspiratrice extraordinaire; le thorax reste dilaté quelques instants, puis survient une brusque expiration;

2° A ce moment, la circulation peut rester presque normale; d'autres fois la pression sanguine s'abaisse, en même temps que les contractions cardiaques deviennent plus rares et plus amples. Les troubles circulatoires sont passagers et disparaissent rapidement;

3° Dans le pneumothorax ouvert, la respiration est accélérée et très ample;

4° Dans le pneumothorax fermé, la respiration est ralentie, plus ample que normalement, mais moins ample que dans le pneumothorax ouvert;

5° Dans le pneumothorax double, bilatéralement fermé, les mouvements respiratoires sont plus fréquents qu'à l'état normal, moins amples et dicrotes ;

6° Dans le pneumothorax double, ouvert d'un côté, le tracé rappelle assez bien celui du pneumothorax unilatéral ouvert. L'amplitude respiratoire augmente encore, et devient trois fois égale à l'amplitude normale, si on laisse ouverts les deux pneumothorax.

Recherches sur le choc nerveux (XCII, XCIX, C, CI, CVIII, CXVII, CXXIV, CXXV, CXLIV, CL, CLIX) (1).

Le choc est un état morbide, résultant d'une excitation violente et brusque du système nerveux et caractérisé par un ensemble de modifications dynamiques de l'organisme, dont une seule, l'arrêt de la nutrition dans les tissus, est constante et indispensable.

Après avoir passé en revue les causes du choc nerveux et après avoir décrit les principaux symptômes de cet état morbide, je me suis attaché à élucider son mécanisme. On peut arriver à produire le choc chez les animaux par divers procédés, mais il faut avouer que, dans bien des cas, l'expérimentateur n'est pas absolument maître des phénomènes. C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple, que l'excitation du bout central d'un pneumogastrique peut arrêter la nutrition dans une moitié du corps ; mais le phénomène est inconstant. D'un autre côté, les animaux sont bien plus résistants que l'homme ; ainsi, l'écrasement du testicule ne provoque chez le chien que des réactions insignifiantes.

Cependant, il est possible de déterminer le choc par des procédés souvent assez simples : par exemple, en plongeant le museau d'un lapin dans de l'eau froide ; si on trempe tout un cobaye dans un bain froid, on peut provoquer un choc mortel. Réciproquement, les brûlures étendues ont le même effet : il se produit un choc qui explique parfaitement l'abaissement de température observé à leur suite.

L'application du chloroforme sur le thorax produit le même

(1) Ces recherches, entreprises sur le conseil de Brown-Séquard, ont été couronnées par l'Académie des Sciences (Prix Pourat, 1892).

effet ; nous avons vu, dans un cas, un cobaye succomber avec une température centrale de 19°.

Quand on détermine le choc chez la grenouille, au moyen d'un coup porté sur la tête, ou, ce qui est préférable, au moyen d'une décharge de la bouteille de Leyde, on observe les phénomènes suivants : un arrêt passager du cœur, un ralentissement de la circulation dans les vaisseaux capillaires, et un rétrécissement de leur calibre ; souvent, mais non toujours, une augmentation de l'excitabilité des muscles. Enfin, j'ai noté, après Brown-Séquard, que, chez les mammifères en état de choc, le sang veineux est plus rouge que normalement, ce qui tient à l'arrêt presque complet des échanges nutritifs.

Si l'acide carbonique ne passe plus des tissus dans le sang, réciproquement les poisons ne passent plus du sang dans les tissus. Cette dernière conclusion ayant été attaquée, j'ai fait de nouvelles expériences sur des grenouilles plongées en état de choc au moyen d'une décharge de la bouteille de Leyde ; ces recherches m'ont semblé de nature à établir que, dans l'état de choc, la strychnine et la vératrine sont devenues incapables d'impressionner la moelle ou les muscles. Galéazzi a obtenu des résultats analogues en étudiant, sur les mammifères en état de choc, l'action de certaines toxines microbiennes.

D. — RECHERCHES SUR LES CAUSES QUI FAVORISENT OU ENTRAVENT L'INFECTION

Influence de quelques gaz délétères (XCI).

Nous avons étudié les effets que produit l'inhalation d'un air mélangé à de l'oxyde de carbone ou aux produits de combustion de la paille, sur des cobayes inoculés avec du charbon. Ces gaz délétères ne modifient nullement l'évolution de la maladie, quand on a injecté une culture virulente : les animaux ne succombent pas plus vite que les témoins. Avec du charbon atténué, les résultats sont bien différents ; la maladie se développe et amène la mort

chez les cobayes qui respirent les gaz délétères, tandis que les témoins survivent tous. Ces faits ont été confirmés par Alessi, di Mattei, Kirchner.

Influence de la fatigue et du surmenage (XLIX-LII).

Une des questions qui préoccupent le plus les expérimentateurs, c'est l'étude de l'immunité et de la prédisposition morbide. C'est sur ce terrain que nous trouvons le trait d'union entre la médecine traditionnelle et les recherches modernes. L'expérimentation vient en effet confirmer et compléter les données de l'observation.

La clinique nous a appris que la *fatigue* et le *surmenage* favorisent le développement des maladies infectieuses. Nous avons, M. Charrin et moi, étudié expérimentalement l'influence de cette cause adjuvante.

Des rats blancs ont été soumis à un exercice extrêmement fatigant : on les faisait marcher dans un cylindre rotatif où ils faisaient par jour plus de 15 kilomètres. Dans ces conditions, sur 21 rats blancs qui ont été inoculés avec du charbon, 19 ont succombé ; sur 6 témoins, inoculés de même, mais laissés au repos, un seul est mort.

Avec le charbon symptomatique, les résultats sont semblables : 8 animaux inoculés sont soumis au surmenage, ils succombent tous ; 8 animaux inoculés sont laissés au repos, 6 survivent.

Enfin, quand un animal succombe à la suite d'exercices forcés, alors même qu'il n'a pas été inoculé, son organisme est envahi par un nombre considérable de microbes.

Influence du système nerveux (LIV-LXIII-XCVIII).

J'ai étudié l'influence du systéme nerveux en inoculant des cultures du streptocoque de l'érysipèle dans l'oreille du lapin et en sectionnant les nerfs vaso-moteurs ou sensitifs. Je suis arrivé aux deux conclusions suivantes.

1° La section du *sympathique* favorise la guérison, peut-être en favorisant la diapédése et partant la phagocytose ;

2° La section des *nerfs sensitifs* a un effet inverse : elle entrave

la diapédèse et aggrave l'érysipèle, qui peut se terminer par gangrène et amener la perte d'une portion du pavillon de l'oreille.

Influence de l'hypothermie et de l'hyperthermie (LXX).

Un certain nombre de cobayes ont reçu du charbon symptomatique atténué, ne tuant plus les animaux de cette espèce. Cinq d'entre eux ont été attachés ; leur température est tombée en six heures à 32 et 33° ; deux ont succombé au charbon symptomatique.

D'autres ont été placés pendant six heures dans une étuve à 39°; leur température est montée à 41° ; ils ont tous résisté. Six ont séjourné pendant une heure ou une heure et demie à 52°. Leur température a atteint 43°,44 et même 44°,2. Quatre d'entre eux ont succombé avec des lésions caractéristiques.

Associations microbiennes (XXXI, XXXIII, XLI, L, LVI, CLX).

I. — Si l'on inocule du *B. prodigiosus* à un lapin et du charbon symptomatique à un autre, les deux animaux résistent : ils possèdent une immunité naturelle vis-à-vis de ces deux microbes. Mais si, à un troisième lapin, on injecte un mélange des deux agents qui, tout à l'heure, pris isolément, étaient inoffensifs, on voit l'animal succomber en moins de vingt-quatre heures : à l'autopsie, on trouve les lésions bien connues que détermine d'habitude le charbon bactérien (tumeurs gangréneuses et emphysémateuses).

Les résultats sont semblables chez le pigeon, qui résiste à chacun des deux virus et succombe à leur association.

On peut renforcer l'immunité naturelle des animaux en leur injectant dans les veines quelques gouttes de sérosité de charbon symptomatique : l'animal ainsi préparé résiste aux effets des associations microbiennes.

Ces résultats prouvent à quel point l'expérimentateur est maître de faire varier les aptitudes morbides : le lapin est naturellement réfractaire au charbon symptomatique ; qu'on introduise, en même temps que le virus, les matières sécrétées par un autre

microbe, et le voilà qui contracte sûrement la maladie ; mais si l'on fait au préalable une injection dans les veines, c'est-à-dire, malgré la bizarrerie apparente de l'expérience, si l'on vaccine cet animal réfractaire, on le met à l'abri des effets de l'association microbienne.

II. — L'action du *prodigiosus* est due aux produits solubles qu'il sécrète, car les résultats sont les mêmes, qu'on emploie une culture vivante ou une culture stérilisée par la chaleur.

Ces produits solubles agissent, non en exerçant une action locale, mais en modifiant l'état général de l'organisme ; en effet, leur action est surtout marquée quand on les injecte directement dans le sang.

La prédisposition ainsi créée n'est que passagère ; elle ne dure pas plus de vingt-quatre heures.

J'ai pu isoler, dans les cultures du *B. prodigiosus*, la substance qui favorise l'infection charbonneuse : c'est une matière soluble dans la glycérine et insoluble dans l'alcool ; elle résiste à une température de 120°, tandis que le ferment peptonifiant, qui se trouve dans les cultures et peut être préparé par les mêmes procédés, est détruit à 60°. Cette substance est si active, que la quantité contenue dans une goutte de culture suffit pour abolir l'immunité d'un lapin.

III. — On peut vaincre l'immunité du lapin vis-à-vis du charbon symptomatique en employant les produits solubles d'un certain nombre de microbes : *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Proteus vulgaris*, extrait de matières pourries, etc.

Enfin, à l'exemple de Monti, j'ai pu rendre virulents des streptocoques et des pneumocoques atténués, en combinant leur action à celles des produits solubles de divers saprophytes.

IV. — L'injection simultanée d'une culture vivante de charbon bactéridien et des produits solubles du *B. prodigiosus* produit des effets différents suivant qu'on opère sur des lapins ou des cobayes. Chez les lapins, les produits du saprophyte entravent l'infection et empêchent la mort ; chez les cobayes, c'est l'inverse ; l'adjonction de *B. prodigiosus* précipite l'évolution du charbon et hâte la terminaison fatale.

Ces résultats doivent jeter quelques doutes sur les nombreuses théories qu'on a proposées pour expliquer le mécanisme des associations microbiennes.

V. — Si l'analyse des faits cliniques démontrait l'importance des associations microbiennes, on n'avait pas tenté avant mes recherches de transporter la question sur le terrain expérimental et d'étudier les effets produits par l'inoculation simultanée de deux microbes inoffensifs.

A la suite de ces travaux, de nombreux faits confirmatifs ont été publiés par Monti, Vaillard et Vincent, Penzo, Besson, etc. En même temps, l'étude bactériologique des maladies infectieuses de l'homme a démontré que le processus des associations microbiennes intervient constamment; beaucoup de microbes ne peuvent agir sans l'action synergique d'une autre bactérie, souvent d'un simple saprophyte. Le bacille du tétanos, comme l'ont montré les recherches de Vaillard, peut être cité comme exemple : il est incapable de se développer dans un tissu normal, si on ne lui adjoint pas un autre microbe.

Action de la papaïne (LVI).

La papaïne peut agir comme les produits solubles des microbes; injectée dans les veines d'un lapin, elle abolit l'immunité de cet animal vis-à-vis du charbon symptomatique ou du pneumocoque atténué; mais, contrairement à ce qui se passe pour les produits microbiens, l'action de cette substance est annihilée par la chaleur.

Action de l'acide lactique (LVI).

On pourrait penser que l'action adjuvante des produits microbiens doit être rapprochée de l'action qu'exerce l'acide lactique. Ce serait une erreur. Tandis que les produits des microbes exercent une action générale, un arrêt de la diapédèse d'après M. Bouchard, l'acide lactique n'agit qu'en déterminant une altération locale, au point où on l'injecte.

Substances solubles favorisant le développement du microbe qui les a sécrétées (XLII, XLIII, LVIII, LXX).

En inoculant simultanément dans la chambre antérieure de l'œil et dans la cuisse d'un lapin quelques gouttes de sérosité de charbon symptomatique, on voit l'animal succomber en vingt-quatre heures. A l'autopsie, on trouve dans la cuisse une tumeur charbonneuse typique.

Ce résultat me fit supposer qu'en se développant dans la chambre antérieure, le bacille avait sécrété des substances capables d'abolir l'immunité naturelle du lapin. Pour vérifier cette hypothése, j'inoculai le charbon symptomatique dans la cuisse et en même temps j'injectai dans les veines la sérosité charbonneuse débarrassée de tout microbe : les animaux contractèrent la maladie.

Ainsi se trouvait établi ce fait nouveau que, parmi les matiéres que sécréte un microbe, il en est qui abolissent l'immunité naturelle; elles prédisposent l'organisme à l'action pathogéne du microbe qui les a produites.

Cette prédisposition n'est que passagère : elle ne dure pas plus de vingt-quatre heures. Le résultat est donc tout à fait comparable à celui que j'avais obtenu dans mes recherches sur les associations microbiennes.

Action des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. Existence simultanée, dans un même liquide, de substances prédisposantes et vaccinantes (LXXIII-XCVIII).

A côté des substances microbiennes qui créent une prédisposition morbide passagére, il en est d'autres qui créent une prédisposition morbide durable; c'est ce qui résulte des recherches que M. Courmont a poursuivies avec le bacille d'une pseudo-tuberculose et avec le staphylocoque doré.

J'ai observé des faits semblables avec le streptocoque de l'érysipéle. J'ai employé des cultures développées à l'abri de l'air et, après les avoir filtrées sur une bougie de porcelaine, je les ai injectées à des lapins. Les animaux ainsi préparés ont été inoculés,

de quatre à trente jours plus tard, avec une culture vivante de streptocoque; ils ont succombé beaucoup plus vite que les animaux témoins inoculés de même.

Mais, si l'on chauffe les cultures, l'effet est tout différent : les animaux deviennent plus résistants; ils sont vaccinés.

J'ai pu établir ainsi, dans un même liquide de culture, la présence de deux substances à effets physiologiques diamétralement opposés : l'une diminue la résistance naturelle, l'autre la renforce.

Vaccination contre le charbon (1).

Les cultures stérilisées de la bactéridie charbonneuse peuvent augmenter la résistance du lapin au charbon. Cet effet est dû, non aux matières solubles contenues dans la culture, mais à la présence des bactéridies mortes.

E. — ACTION DES MICROBES ET DE LEURS TOXINES SUR LES TISSUS ET LES ORGANES

Action sur la moelle osseuse (CXCII, CXCIII).

La moelle osseuse est un tissu chargé de fournir à l'organisme les leucocytes dont il peut avoir besoin, notamment dans la lutte contre les bactéries. Il se produit alors, comme je l'ai constaté dans des recherches poursuivies avec l'aide de M. Josué, une abondante prolifération des cellules médullaires et une modification profonde dans l'aspect du tissu.

Si, par exemple, on détermine en un point quelconque de l'organisme un abcès par inoculation de staphylocoque doré, on voit déjà au bout de vingt-quatre heures les fibrilles du tissu infiltrées d'innombrables cellules; les trabécules en sont bourrées. Les jours suivants, le processus continue à évoluer et, vers le quatrième jour, on ne trouve plus trace de la disposition normale : la graisse est complètement résorbée; les cellules ont tout envahi;

(1) Expériences citées dans le livre de M. Bouchard sur la *Thérapeutique des maladies infectieuses*. Paris, 1889.

parfois même elles remplissent partiellement les sinus sanguins ; sur la coupe on ne voit plus qu'une nappe de cellules, traversée par les fibrilles du tissu, considérablement épaissies.

En sacrifiant des animaux au moment où les lésions étaient en voie de guérison, on peut suivre la régression du processus; le sinus veineux reprend son aspect, les cellules diminuent de nombre et la graisse vient de nouveau remplir peu à peu les aréoles.

Les modifications de la moelle sont analogues, que l'inoculation virulente ait été faite par la voie intra-veineuse ou par la voie sous-cutanée. Dans ce dernier cas, le microbe, restant cantonné au point d'introduction, doit évidemment agir par ses toxines.

Cette hypothèse a été confirmée par l'expérimentation. En injectant sous la peau des cultures stérilisées, nous avons obtenu également une abondante prolifération des cellules médullaires. Les modifications étaient seulement moins profondes, ce qui tient évidemment à ce que les toxines agissent moins énergiquement lorsqu'elles sont introduites tout d'un coup que lorsqu'elles se déversent progressivement.

En étudiant de plus près le processus histologique, on peut constater que les différentes espèces de cellules médullaires y prennent une part à peu près égale.

Les toxines du staphylocoque ne sont pas les seules qui agissent sur le tissu médullaire; il en est de même quand on emploie la toxine diphtérique. Il se produit alors des proliférations considérables, portant surtout sur les cellules de taille moyenne. L'aspect des coupes est tellement spécial qu'on arrive facilement à distinguer les moelles osseuses modifiées par la toxine diphtérique de celles qui ont subi l'influence des toxines staphylococciques.

Pour qu'on puisse saisir l'importance et l'étendue des modifications que présente la moelle dans les infections, il faut opérer sur des lapins assez âgés pour que ce tissu renferme peu de cellules et beaucoup de graisse, et employer la méthode des coupes qui seule peut donner une idée des profonds changements qui surviennent dans le tissu.

Les résultats obtenus en étudiant l'action de la toxine diphtérique nous ont conduits tout naturellement à étudier l'influence de

l'antitoxine. Or, en injectant sous la peau d'un lapin 1 centimètre cube de sérum antidiphtérique, on provoque encore une abondante prolifération de cellules; mais l'aspect des coupes n'est pas le même que chez les animaux intoxiqués : on retrouve toujours la disposition aréolaire et, ce qui est plus important, on constate que la prolifération porte surtout sur les petites cellules mononucléées, c'est-à-dire sur les lymphocytes.

Chez les animaux ayant reçu à la fois la toxine et le sérum, les modifications de la moelle forment un intermédiaire entre les deux types que nous venons d'indiquer.

L'action du sérum antidiphtérique sur la moelle est une action attribuable à l'antitoxine, car le sérum du cheval normal, bien qu'il provoque une légère prolifération des cellules, ne produit pas du tout les mêmes phénomènes.

On comprend les nombreuses déductions que comportent ces résultats touchant les moyens de défense contre les infections, le mécanisme de la leucocytose et de la phagocytose consécutive.

Action sur le tissu musculaire (CXI-CXVI).

Pour étudier l'action des toxines microbiennes sur la contractilité musculaire, j'ai injecté à des grenouilles des cultures stérilisées de colibacilles, puis j'ai exploré les gastro-cnémiens au moyen de courants d'induction. La méthode graphique m'a permis de mettre en évidence les modifications suivantes : les décontractions se font lentement, de sorte que, si on fait passer dans le muscle une série d'excitations, on observe une tendance très marquée à la fusion des contractions et à la production du tétanos. Puis les contractions deviennent de moins en moins fortes, et, si on fait agir une série d'excitations, on voit que, contrairement à ce qui se produit à l'état normal, ce n'est pas la première contraction qui est la plus énergique.

Action sur le cœur (CII, CIII, CVII, CXLIII).

C'est encore en opérant sur la grenouille et en employant la méthode graphique qu'on arrive le plus facilement à mettre en

évidence l'action des toxines sur le cœur. J'ai d'abord utilisé pour ces recherches les produits du *B. septicus putidus* : les matières qui sont insolubles dans l'alcool, ralentissent les battements du cœur et augmentent la durée des systoles, qui peuvent se prolonger pendant une ou deux secondes ou même deux secondes et demie. L'arrêt du cœur se produit en diastole, comme avec la muscarine ; mais il survient à une période où les battements sont aussi énergiques que normalement ; ils sont seulement devenus de plus en plus rares ; les diastoles peuvent durer une demi ou même une minute. On n'observe jamais une période d'affaiblissement progressif. Les résultats sont analogues, qu'on opère sur l'animal vivant, sur le cœur retiré de l'organisme ou sur la pointe isolée.

Pendant la durée de l'empoisonnement, le cœur ne peut plus être arrêté par les excitations portées sur les pneumogastriques ; il est également devenu insensible aux courants faradiques agissant directement sur le muscle.

Nous avons utilisé les mêmes procédés pour étudier les toxines du *Proteus vulgaris*, du bacille diphtérique, du colibacille. Chaque poison a déterminé des effets variables ; mais tous ont eu la propriété de ralentir les battements.

Action sur la rate (CVI).

On sait depuis longtemps que la rate est profondément modifiée au cours de la plupart des infections. D'aprés quelques auteurs, les modifications seraient d'autant plus profondes que le processus a évolué plus lentement ou du moins que l'organisme a réagi avec le plus d'énergie. Ce qui confirme cette idée, c'est que nos expériences, celles de Martinotti et Barbecci, de Bardach, démontrent que l'extirpation de la rate ne modifie nullement l'immunité naturelle vis-à-vis des microbes virulents, mais diminue et abolit la résistance aux virus faibles ou atténués.

Action sur les capsules surrénales (CXXXIV, CXXXV).

L'inoculation du pneumo-bacille de Friedlander amène chez le cobaye la mort en vingt-quatre heures. A l'autopsie, on trouve les

capsules surrénales complétement infiltrées de sang; l'examen microscopique montre sur quelques coupes une destruction totale du tissu ; sur d'autres points, on retrouve dans les parties périphériques quelques tubes altérés mais reconnaissables.

Chez le lapin, le pneumobacille améne des hémorragies dans d'autres organes et notamment dans l'intestin, mais les capsules restent intactes. C'est, du reste, un fait général que les capsules surrénales se modifient bien plus facilement chez le cobaye que chez le lapin, au cours des infections les plus diverses. Nous avons signalé, M. Gilbert et moi, une notable hypertrophie des capsules chez les cobayes tuberculeux.

Action sur le foie (CXV, CXXVI, CXXXI, CXLII).

Les microbes peuvent déterminer au niveau du foie des troubles et des lésions trés variables; c'est ce qui ressort déjà de nombreuses observations cliniques et anatomo-pathologiques. En étudiant les effets du B. septicus putidus sur les animaux, j'ai pu reproduire la plupart des altérations signalées chez l'homme. Si l'évolution est rapide, on trouve une dilatation énorme des capillaires, des foyers de thrombose, des accumulations de cellules rondes dans les espaces portes. Dans les cas chroniques, on obtient une cirrhose embryonnaire systématique, péri-portale, avec néoformation de canalicules biliaires; en même temps, on peut observer des lésions nodulaires, irréguliérement disséminées dans le parenchyme. Si la survie est assez longue, on trouve des bandes fibreuses réunissant plusieurs espaces portes.

Par l'injection des toxines, on peut reproduire les principales altérations que je viens d'indiquer, depuis la dilatation des capillaires et les thromboses, jusqu'aux nodules et à la cirrhose embryonnaire.

Ainsi, les thromboses des formes aiguës ne sont pas dues, comme on l'avait supposé, à des obstructions microbiennes; les foyers nodulaires ne sont pas non plus des lésions développées autour d'une colonie; toutes ces manifestations sont d'ordre toxique.

S'il est intéressant de connaître les lésions que peuvent produire les microbes dans le foie, il est plus important d'être renseigné sur les modifications fonctionnelles des cellules hépatiques. C'est ce qui m'a engagé à étudier les variations de la glycogénie dans les maladies infectieuses.

Action sur la glycogénie (CXXVI, CXXXI, CXLII, CLXX).

On admet généralement que la fonction glycogénique est profondément entravée au cours des infections. Mais, cette hypothèse ne s'appuyant sur aucune recherche précise, j'ai abordé l'étude de la question. Il m'a semblé utile de déterminer comparativement les variations du sucre dans le sang et du glycogène dans le foie.

En opérant sur des lapins inoculés avec une culture charbonneuse, j'ai constaté que, pendant la période fébrile de la maladie provoquée, le glycogène hépatique oscille dans des limites normales : le sang renferme un peu moins de sucre que chez les animaux sains, mais les différences sont légères : on trouve 0,7 à 1 gramme au lieu de 1,25 à 1gr,40 p. 1000. A la deuxième période, quand apparaissent les symptômes graves, et surtout quand l'hypothermie vient remplacer l'hyperthermie, on voit le glycogène hépatique diminuer et disparaître; au contraire, le sucre augmente dans le sang et atteint 2,2 à 3 grammes p. 1000.

Chez les animaux inoculés avec du streptocoque, tant que l'hyperthermie persiste, l'état général se maintient bon; le foie renferme de grandes quantités de glycogène et le sang contient du sucre en proportions normales. A la fin de l'infection, la température s'abaisse; en même temps le glycogène disparaît du foie et, contrairement à ce qui a lieu dans le charbon, le sucre disparaît du sang.

Ces résultats m'ont conduit à rechercher l'action que la bactéridie exerce sur le glycogène en dehors de l'organisme. J'ai reconnu que ce microbe sécrète un ferment qui saccharifie le glycogène; mais, dans les liquides où l'on a semé le microbe vivant, on ne trouve pas de glycose; ce sucre est consommé au fur et à mesure qu'il se produit.

Ces résultats ont été confirmés par M. Etienne, qui a étudié ensuite l'action de divers microbes sur le glycogéne. Il a constaté notamment que le streptocoque n'attaque pas cet hydrate de carbone.

On peut conclure de ces faits que les variations de la glycogénie dans les infections ne relèvent pas simplement d'une action chimique exercée sur le glycogéne par les agents infectieux; le problème est beaucoup plus complexe et les effets dépendent plutôt des troubles survenus dans l'organisme. Retenons seulement que, jusqu'à une période assez avancée des infections, la fonction glycogénique reste intacte; or, celle-ci variant parallélement à l'action du foie sur les poisons, on peut conclure que la glande continue à protéger l'organisme contre les substances toxiques formées en excès au cours des maladies.

Action sur le système nerveux (CX).

Pour mettre un peu d'ordre dans mon exposé, j'ai divisé les faits et j'ai étudié successivement les réactions symptomatiques au cours des infections, les localisations secondaires des processus infectieux, les inflammations non spécifiques, les infections primitives du système nerveux, l'apparition ou le réveil des névroses.

Ne pouvant insister sur les différents faits que j'ai rapportés, je citerai seulement les expériences qui m'ont permis de réaliser, pour la première fois, une myélite systématique d'origine infectieuse chez les animaux.

Myélites expérimentales (LXXX, LXXXVI, CLXVII).

On provoque très facilement des paraplégies chez les animaux en leur inoculant divers microbes. Mais les premiers observateurs qui étudièrent cette question ne purent déceler aucune altération dans les centres nerveux. Or, en inoculant à des lapins un streptocoque cultivé depuis six mois dans du sérum, j'ai réussi à déterminer une maladie, rappelant assez bien l'atrophie musculaire progressive et caractérisée anatomiquement par une poliomyélite antérieure. Des faits confirmatifs de mes recherches ont été publiés

par MM. Gilbert et Lion, Bourges, Vincent, Thoinot et Masselin, Widal et Besançon.

La maladie que j'ai déterminée survenait de deux à trois semaines après une inoculation intra-veineuse de streptocoque; les muscles des membres postérieurs et des masses sacro-lombaires s'atrophiaient progressivement; les pattes de devant et la tête restaient intactes. Il n'y avait pas de paralysie à proprement parler; les animaux marchaient encore, mais leurs mouvements étaient incertains et maladroits.

A l'autopsie, on trouve les muscles considérablement diminués de volume. L'examen microscopique montre que les fibres sont réduites au tiers du diamètre normal; les stries transversales sont peu nettes et, par places, ont complètement disparu; le faisceau se présente alors sous l'aspect d'une masse homogène parcourue seulement par une striation longitudinale plus ou moins apparente. En même temps, on observe unc abondante prolifération des noyaux du sarcolemme.

A l'œil nu, la *moelle* paraît saine. Sur les coupes, on constate que les cornes antérieures ne sont pas atrophiées; mais les cellules qu'elles renferment sont profondément atteintes. Au début, les lésions sont disséminées irrégulièrement, et, sur quelques points, au milieu de cellules dégénérées, on en trouve d'absolument normales; à un stade plus avancé, toutes les cellules sont atteintes, au moins dans la région lombaire. Il se produit d'abord une tuméfaction du protoplasma, qui devient moins opaque et, au lieu de se colorer en rouge par le carmin, prend une teinte rose clair; seul le noyau continue à se colorer en rouge. A un stade plus avancé, il se forme des vacuoles dans la cellule, qui, plus tard, devient incolore et transparente dans toute son étendue; le noyau résiste encore, mais il finit par s'atrophier à son tour et par disparaître.

Malgré les altérations profondes des grandes cellules de la moelle, et peut-être à cause de la persistance des noyaux, le système nerveux périphérique reste indemne. Je n'ai pas trouvé de lésions en examinant les racines antérieures, les troncs nerveux ou les rameaux musculaires.

Action sur la sécrétion sudorale (CXX).

Expérimentant sur des chevaux normaux l'action de la tuberculine et de la malléine, j'ai reconnu, avec M. Cadiot, que cette dernière préparation détermine une abondante sudation ; la sueur apparaît sans qu'il se produise d'élévation thermique. Des recherches poursuivies sur des chats nous ont montré que la malléine, contrairement à la pilocarpine, agit en excitant les centres, car la section du sciatique supprime la sudation dans la patte énervée.

Pathogénie de l'œdème (CLXVI).

La ligature des trois veines de l'oreille, chez le lapin, ne provoque pas d'œdème ; mais, si on arrache en même temps le ganglion cervical supérieur du sympathique, un œdème se produit, qui disparaît en trois ou quatre jours. La section des nerfs sensitifs est sans effet.

Après avoir lié les veines, si l'on injecte sous la peau quelques gouttes d'une culture stérilisée de *proteus vulgaris*, il se produit un œdème considérable, tellement marqué, que l'animal ne peut plus relever l'oreille. Il va sans dire que nous avons fait la contre-expérience : l'injection d'une même quantité de bouillon, après ligature des veines, reste sans effet. Ces résultats peuvent servir à comprendre le mécanisme des œdèmes consécutifs aux phlébites. La simple oblitération veineuse est insuffisante : il faut l'action adjuvante des toxines sécrétées par le microbe qui a provoqué la coagulation.

Recherches expérimentales sur la suppuration (CLXIX).

Voici les conclusions de ces recherches, poursuivies avec l'aide de M. Josué.

La suppuration et la gangrène ne représentent que deux modalités différentes d'un même processus inflammatoire et relèvent des mêmes microbes.

L'action des agents pyogènes peut être favorisée par toutes les causes qui affaiblissent la résistance locale ou générale de l'orga-

nisme. Parmi les causes locales, il faut signaler surtout l'influence des agents caustiques (triméthylamine, acide phénique) et des troubles vasculaires et nerveux.

La ligature des artères favorise la suppuration et permet la production de phlegmons diffus.

La ligature des veines favorise également l'action des pyogènes ; elle est souvent suivie de mortification des tissus et de gangrène.

La section du sciatique ne donne que des résultats inconstants, car ce nerf contient des fibres antagonistes : des fibres vaso-motrices dont la paralysie favorise la guérison ; des fibres sensitives dont la destruction entrave la restauration et facilite la gangrène.

Les toxines du proteus, injectées sous la peau de l'oreille après ligature des veines, provoquent des œdèmes étendus, des abcès et, si l'on a coupé les nerfs sensitifs, de petits points de gangrène.

Dans les abcès anciens consécutifs à des inoculations virulentes, on peut ne plus rencontrer de microbes vivants ; ceux-ci ont été détruits par l'organisme. On conçoit ainsi la stérilité de certains phlegmons chez l'homme.

Recherches expérimentales sur l'appendicite (CLXXVII, CLXXXIV).

Les expériences que j'ai faites avec M. Josué, confirmées par les recherches récentes de M. Gervais de Rouville, établissent que la ligature de l'appendice provoque sûrement chez le lapin une appendicite suppurée. Dès le second jour après l'occlusion, la cavité appendiculaire renferme du pus, au troisième ou au quatrième jour des adhérences se produisent; puis la poche augmente de volume, de façon à former un kyste purulent, souvent fort volumineux. Grâce à la méthode expérimentale, nous avons pu suivre jour par jour les modifications histologiques que subissent les parois de l'appendice : nous avons constaté qu'il se produit d'abord une nécrose en masse, des hémorrhagies interstitielles et des ulcérations folliculaires. A une période plus tardive, on ne trouve plus qu'un tissu fibrillaire infiltré de cellules rondes, réunies par places sous forme de nodules. Au début, bien que les lésions occupent toute l'épaisseur de la paroi, les microbes ne se rencontrent que dans les parties superficielles.

La ligature incomplète de l'appendice, l'introduction d'un corps étranger même volumineux, ne produisent aucune altération.

Pour expliquer la production de l'appendicite par oblitération, on ne peut invoquer une exaltation des microbes intestinaux : l'expérience nous a montré, en effet, qu'ils s'atténuent. Nous pensons donc qu'il faut considérer la lésion comme étant d'origine toxi-infectieuse : la ligature empêche le rejet des produits secrétés par les microbes de l'appendice ; les toxines s'accumulent donc et exercent sur les parois de l'intestin leur action pathogène.

F. — RECHERCHES SUR LE MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ

Etat bactéricide du sang chez les animaux normaux (XLVI, XLVIII, LIII).

Les travaux de Fodor, Nuttal, Nissen, Buchner, ayant démontré l'action microbicide du sang normal, nous avons repris cette étude, M. Charrin et moi, et nous avons constaté tout d'abord qu'il n'y a pas de rapport entre le *pouvoir bactéricide du sérum* et l'*immunité naturelle*. Ainsi la bactéridie charbonneuse se développe mieux dans le sérum du chien que dans le sérum du lapin ; le bacille du charbon symptomatique végéte plus facilement dans le sérum du lapin, animal réfractaire, que dans le sérum du cobaye, animal sensible à la maladie.

Ces résultats paradoxaux tiennent simplement à ce que l'on compare des animaux différents, ayant une sensibilité différente aux toxines et des modes de réaction dissemblables. Le probléme est donc mal posé ; mieux vaut étudier l'immunité artificielle, car on opère alors sur des animaux de même espèce.

État bactéricide du sang chez les animaux vaccinés (XLVI, XLVII, XLVIII, LIII, LXI, LXX, LXXII, LXXXVII, XLVII, XCVIII, CLXVIII, CLXXIII, CLXXX, CLXXXVI).

Les premiers auteurs qui ont recherché les modifications du sang chez les animaux vaccinés, n'ayant obtenu que des résultats négatifs ou indécis, nous avons abordé l'étude de la question et,

dans une série de recherches, dont plusieurs ont été faites avec M. Charrin, nous avons tâché de déterminer l'action du sang et du sérum des vaccinés sur le développement numérique des microbes, sur leurs formes, sur leurs fonctions, sur leur virulence.

Action du sang et du sérum des animaux vaccinés sur le développement numérique des microbes. — Nous avons montré que le sérum des animaux vaccinés contre le bacille pyocyanique représente un mauvais milieu de culture pour cet agent; le développement s'y fait beaucoup plus lentement que dans le sérum des animaux neufs. Des résultats semblables ont été obtenus avec le bacille du charbon symptomatique.

Peu de temps après nos travaux, ont paru les recherches confirmatives de Behring et Nissen, Zasslein, etc.

Action sur la morphologie des microbes. — Les microbes qui se développent dans le sérum des vaccinés revêtent souvent des formes anomales (v. p. 38) et présentent une grande tendance à s'agglomérer de façon à constituer de petits amas. Comme a bien voulu le faire remarquer M. Bordet, nous avons été les premiers, M. Charrin et moi, à faire connaître le pouvoir agglomérant du sérum. Notre découverte, confirmée et complétée par Metchnikoff, Pfeiffer, Gruber, Bordet, Durham, Widal, sert de base au sérodiagnostic.

Action sur les fonctions chromogènes. — Si on vaccine un animal contre un microbe à la fois pathogène et chromogène, on constate que la culture faite dans le sérum provenant de ce vacciné ne contient pas de pigment ou en renferme fort peu.

Action sur la virulence. — Contrairement à ce qui a lieu dans la plupart des cas, la vaccination n'augmente pas les propriétés bactéricides du sang vis-à-vis du streptocoque : cet agent végète aussi bien dans le sérum des animaux vaccinés que dans le sérum des animaux neufs. Mais, si le développement numérique n'est pas influencé, il n'en est pas de même des fonctions. Si l'on se sert d'un streptocoque développé dans du sérum d'animaux vaccinés, et si on l'inocule à des lapins neufs, on détermine tout

au plus une lésion légère et rapidement curable; au contraire, le streptocoque qui a poussé dans du sérum normal produit un érysipèle violent et souvent mortel. Ainsi, même dans ce cas, le sérum protège l'organisme, puisque les microbes qui s'y développent perdent leur virulence. Comme a bien voulu le faire remarquer M. Behring, c'est la première fois que se trouvait établi le rôle du sérum dans l'atténuation des virus.

J'ai obtenu des résultats semblables en semant du pneumocoque dans du sérum de lapins qui avaient été vaccinés avec du sang pris sur un homme, quelques jours après la crise pneumonique.

Mes conclusions ayant été vivement attaquées, j'ai essayé de répondre aux objections théoriques qu'on m'opposait par des expériences nouvelles. Je crois avoir prouvé qu'il s'agit bien d'une action atténuante du sérum sur le microbe et non d'une aetion thérapeutique du sérum sur l'organisme. D'ailleurs, des faits confirmatifs de mes recherches ont été publiés par Courmont, Denys et Leclef, Nicolas, etc.

Etat bactéricide des tissus (LVII).

Les tissus des animaux naturellement réfractaires constituent, après la mort, de bons milieux de cultures pour les microbes qui ne peuvent s'y développer pendant la vie ; mais chez les animaux vaccinés le résultat est tout différent.

Je tue deux séries d'animaux (lapins ou cobayes), les uns neufs, les autres vaccinés contre le charbon symptomatique; je lave avec de l'eau salée stérilisée le système circulatoire; je détache les cuisses et j'introduis dans chacune d'elles quelques gouttes d'une culture de charbon symptomatique. Au bout de vingt-quatre heures, les cuisses des animaux neufs sont distendues par une grande quantité de gaz, ce qui indique une abondante végétation. Les cuisses des animaux vaccinés ne contiennent pas de gaz : le milieu est donc devenu impropre au développement du charbon symptomatique.

Modifications du sérum chez les animaux prédisposés aux infections (LXXXVIII).

Ayant établi que, dans certaines conditions, les cultures stérilisées du streptocoque prédisposent à l'infection de l'organisme par ce microbe, j'ai recherché quelles pourraient être, dans ce cas, les modifications du sérum. J'ai reconnu que son pouvoir bactéricide est considérablement diminué, de telle sorte que le streptocoque s'y développe bien plus rapidement que dans le sérum normal.

M. Courmont est arrivé à une conclusion analogue avec le staphylocoque; Zagari et Innocenti, Canalis et Morpurgo, Gartner, Montuori, ont constaté de même que les diverses conditions, capables d'affaiblir la résistance des animaux, diminuent le pouvoir bactéricide de leur sérum.

Importance et signification des modifications humorales.

Les modifications chimiques qui se produisent sous l'influence de la vaccination portent-elles sur le sérum ou sur le sang, c'est-à-dire apparaissent-elles après la coagulation ou préexistent-elles dans l'organisme? Cette question a longuement préoccupé les expérimentateurs et soulevé plusieurs polémiques.

On peut faire remarquer qu'il serait vraiment étrange que l'action bactéricide, atténuante ou antitoxique du sérum variât parallèlement à l'état de résistance, sans aucun profit pour l'organisme. Ces propriétés apparaîtraient en dehors des vaisseaux quand elles sont devenues inutiles. Plusieurs faits tendent à prouver qu'il n'en est rien. D'abord, il est établi aujourd'hui que les substances actives passent dans les sécrétions, ce qui fait supposer qu'elles existent dans le sang. Du reste, l'expérience directe démontre que le sang, tel qu'il est dans les vaisseaux, possède au moins une action atténuante : c'est ce que nous avons établi avec le sang de lapins vaccinés contre le streptocoque.

Il ne faut pas conclure cependant que les modifications humorales soient capables d'expliquer complètement le mécanisme de

l'immunité ou de la prédisposition. Nous croyons seulement que la phagocytose ne peut s'exercer que sur des microbes déjà affaiblis par les humeurs ; les cellules viennent alors achever la destruction des agents pathogènes. Il ne faut donc pas opposer l'une à l'autre les deux grandes théories de l'immunité ; mieux vaut chercher à les concilier. Si nous remarquons, de plus, que les humeurs sont des produits de sécrétion des cellules, nous trouverons encore un point de contact entre les deux conceptions qui, au premier abord, paraissent diamétralement opposées.

G. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR DIVERSES MALADIES INFECTIEUSES

Septicémie consécutive au choléra (XCIII, CXXVII).

A l'autopsie d'un malade ayant succombé à une septicémie consécutive au choléra, j'ai trouvé dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, à l'état de pureté, un microbe nouveau que j'ai désigné sous le nom de *Bacillus septicus putidus*.

Voici un résumé des principaux caractères qui peuvent servir à déterminer ce microbe :

1° ***Caractères morphologiques.*** — Petit bacille, mobile, ovalaire, mesurant de 0,6 à 1 μ dans son plus grand diamètre, présentant parfois un étranglement central. Se colore facilement, mais se décolore par la méthode de Gram ; présente, dans les vieilles cultures, un espace central clair.

2° ***Caractères des cultures.*** — Le microbe, qui est facultativement anaérobie, se développe sur les divers milieux employés en bactériologie.

a. Gélose. — Sillon épais, crémeux, parfois entouré de larges îlots demi-transparents.

b. Gélose glycérinée et gélose fuchsinée. — Cultures suivant exactement le sillon d'ensemencement ; le développement est moins abondant que sur la gélose simple.

c. Gélatine. — Liquéfaction rapide ; lors d'ensemencement par

piqûre, canal liquide, rempli de flocons et surmonté d'une large cupule. Sur les plaques, colonies rondes, bien isolées, donnant plus tard des prolongements ramifiés.

d. Sérum gélatinisé. — Liquéfaction en six ou sept jours.

e. Pomme de terre. — Tache brune, sèche ou humide.

f. Bouillon. — Trouble uniforme ; teinte verdâtre devenant plus tard d'un jaune brun sale.

g. Bouillons sucrés. — Fait fermenter la glycose et la saccharose ; n'a pas d'action sur la lactose.

h. Lait. — Si le lait est peu ou pas aéré, coagulation en vingt-quatre ou quarante-huit heures, avec apparition plus tardive d'un liquide séreux, clair, incolore ; si l'aération est facile, le lait se transforme en un liquide épais, visqueux, d'un brun chocolat.

i. Urine. — Trouble uniforme.

Réaction des cultures. — Fortement alcaline, sauf si elles contiennent de la glycose ou de la saccharose.

Odeur des cultures. — Odeur désagréable et nauséabonde, sauf si la culture est à l'abri de l'air.

Pouvoir chromogène. — Peu appréciable dans le bouillon, très accusé sur la pomme de terre et dans le lait aéré : coloration brune dans les deux cas.

3° ***Pouvoir pathogène.*** — Virulence assez marquée, s'affaiblissant par les cultures successives dans les milieux artificiels. Trois éventualités sont possibles :

a. Mort rapide, en un, deux ou trois jours (injection de 0,5 à 1 centimètre cube d'une culture virulente dans les veines du lapin) : présence du microbe dans le sang et les viscères.

b. Mort en cinq ou sept jours (injection sous-cutanée d'une culture virulente (lapin ou cobaye) ou injection intra-veineuse (lapin) d'une culture atténuée : présence du microbe dans les viscères, absence dans le sang.

c. Mort du septième au soixantième jour (mêmes conditions que ci-dessus) : absence de microbes dans l'organisme.

Cette mort tardive, survenant quand l'évolution microbienne est terminée, ne peut s'expliquer que par l'action des matières toxiques

que l'agent figuré a déposées dans l'organisme. C'est ce que démontre en effet l'étude des produits solubles.

4° *Action des produits solubles.* — Leurs effets diffèrent suivant qu'on expérimente sur la grenouille ou sur le lapin.

a. Grenouille. — Action très marquée sur le cœur. Ralentissement des battements ; allongement des systoles ; arrêt en diastole, sans affaiblissement progressif ; suppression rapide de l'action des pneumogastriques ; inexcitabilité du myocarde aux courants faradiques (cette action sur le cœur ne s'observe pas avec les autres toxines expérimentées jusqu'ici).

b. Lapin. — 0,5 à 1 centimètre cube par kilogramme amène la mort au bout de cinq à quatorze jours ; 5 à 10 centimètres cubes tuent en un jour ; 20 ou 30 en quelques heures ; 45 en quelques minutes. Dans les cas à marche rapide, on observe de la paralysie, parfois du nystagmus, puis des convulsions : la mort survient par arrêt respiratoire.

Ce qui est surtout spécial à l'action de ces toxines, c'est que fréquemment l'animal ne succombe que fort longtemps après leur injection : ce résultat explique la mort tardive à la suite des inoculations virulentes ; il conduit à admettre, dans ce dernier cas, une intoxication chronique. L'examen histologique justifie ce rapprochement et, en même temps, explique le mécanisme de la mort.

5° *Lésions viscérales.* — Appréciables seulement au microscope, peu marquées dans les reins, très accentuées au niveau du foie.

Reins. — Dans les cas aigus, foyers de désintégration cellulaire au niveau de quelques tubes contournés.

Dans les cas chroniques, quelques rares foyers semblables ; souvent les reins paraissent indemnes.

Foie. — Dans les cas aigus, dilatation des capillaires, foyers de thrombose, accumulation de cellules rondes.

Dans les cas chroniques, cirrhose généralement embryonnaire au niveau des espaces portes, pouvant donner lieu à des anneaux périlobulaires plus ou moins complets. En même temps, on trouve souvent des lésions nodulaires caractérisées par des accumula-

tions de cellules rondes ou une dégénérescence vitreuse des cellules hépatiques. Il existe enfin des néoformations de canalicules biliaires.

Ces diverses lésions, identiques à celles qu'on observe chez l'homme, peuvent être reproduites par les injections de cultures stérilisées : elles sont toutes d'ordre toxique, depuis les thromboses capillaires jusqu'aux foyers nodulaires et jusqu'à la cirrhose.

Les lésions du foie, si accentuées dans les cas chroniques, semblent jouer un rôle prépondérant dans la pathogénie des accidents consécutifs à l'infection et dans le mécanisme de la mort.

Recherches expérimentales sur le charbon symptomatique (LXX).

J'ai réuni, dans un travail d'ensemble, les différentes recherches que j'avais faites sur le charbon symptomatique et dont j'ai déjà eu l'occasion d'exposer quelques résultats.

Mes expériences ont porté d'abord sur les procédés capables de vaincre l'immunité naturelle du lapin. C'est ce qu'on obtient en injectant, en même temps que le virus, les produits solubles de divers microbes pathogènes ou saprophytes, ou certains ferments végétaux comme la papaïne. Parmi les autres causes qui abolissent momentanément l'immunité, on peut citer la fatigue, le surmenage et, à un moindre degré, les variations de la température organique.

L'inoculation du charbon symptomatique dans la chambre antérieure de l'œil, amène la mort du lapin et permet le développement du microbe, inoculé simultanément en d'autres points de l'organisme. Ce résultat tient à ce que le bacille sécrète des substances qui abolissent momentanément l'immunité naturelle.

A la suite de la vaccination, le sérum et même les tissus acquièrent de hautes propriétés bactéricides.

Recherches expérimentales sur le streptocoque (XCVIII).

Dans ce mémoire, j'ai passé successivement en revue les questions suivantes :

Effets des inoculations intra-veineuses de streptocoque chez le lapin ;

Effets des inoculations sous-cutanées ;

Procédés permettant de restituer au microbe sa virulence (associations microbiennes) et de la lui conserver (cultures dans le sérum non chauffé) ;

Influence du système nerveux sur l'érysipèle expérimental ;

Vaccination contre le streptocoque : inoculations de cultures de plus en plus virulentes, sous la peau ou dans les veines ; injection de produits solubles stérilisés par la chaleur.

Toxines produites par le streptocoque ;

Substances solubles diminuant d'une façon durable la résistance des animaux à l'action du streptocoque ;

Modifications du sérum à la suite de la vaccination. Chez les animaux vaccinés, le sérum ne s'oppose pas au développement du streptocoque, mais diminue ou abolit sa virulence. Il possède des propriétés thérapeutiques que nous avons signalées en 1892 et qui ont fait l'objet, depuis cette époque, d'un grand nombre de travaux.

Chez les animaux prédisposés à l'infection, le sérum est moins bactéricide qu'à l'état normal.

Parmi les autres questions que j'ai étudiées avec le streptocoque, je signalerai encore :

Les poliomyélites provoquées chez le lapin et caractérisées, pendant la vie, par une atrophie musculaire, à l'autopsie par une altération des cellules des cornes antérieures ;

Les modifications de la glycogénie hépatique et de la glycémie dans l'infection streptococcique expérimentale.

Recherches sur la tuberculose aviaire (LIX, LXVII, LXXIV, LXXV, LXXVI, LXXVII, CXLVI, CLXXI, CLXXII, CLXXV, CLXXVI, CLXXVIII, CLXXIX).

I. — Depuis 1889, je poursuis avec MM. Cadiot et Gilbert des recherches expérimentales sur la tuberculose des oiseaux.

Nous avons d'abord étudié l'inoculabilité de la tuberculose des

gallinacés. Nous avons reconnu que le virus se transmet presque à coup sûr à la poule. Une seule poule sur onze a résisté; c'est un exemple de ces résistances individuelles qu'on rencontre si souvent dans l'étude des maladies virulentes.

L'inoculation au lapin réussit également bien. Parfois cependant l'infection revêt une marche spéciale : dans un cas il s'est produit de véritables tumeurs blanches. Le plus souvent, tous les viscères sont envahis et la mort survient au bout de trois mois.

Contrairement à la tuberculose humaine, la tuberculose aviaire est bien moins active chez le cobaye que chez le lapin. Nos expériences, qui ont porté sur 52 cobayes, établissent que le bacille aviaire ne produit souvent aucune lésion : ou bien il donne lieu à un abcès caséeux, ou bien il suscite la production de quelques rares tubercules viscéraux ayant une grande tendance à subir la transformation fibreuse. Mais, dans plusieurs cas, il s'est produit des poussées de granulations miliaires identiques à celles que détermine le virus des mammifères. C'est ce qui eut lieu notamment dans une de nos expériences où la tuberculose, provenant d'un faisan, fut réinoculée en série pendant cinq années consécutives.

Plusieurs cobayes, qui avaient résisté à des inoculations de virus aviaire, furent inoculés plus tard avec du virus humain; ils succombèrent dans le même laps de temps que les témoins. Une inoculation antérieure de virus aviaire ne modifie donc en aucune façon la réceptivité du cobaye pour la tuberculose humaine.

II. — Dans une autre série de recherches, nous avons étudié l'inoculabilité de la tuberculose des mammifères aux oiseaux; 86 poules furent mises en expérience, 7 d'entre elles contractèrent la maladie et purent la transmettre à 2 autres. L'immunité de la poule n'est donc pas absolue, mais les résultats positifs ont été absolument livrés au hasard; leur déterminisme nous échappe. Toutes les tentatives que nous avons faites pour préciser les conditions qui favorisent l'infection tuberculeuse, notamment l'abaissement de la température, les associations microbiennes, les traumatismes concomitants, n'ont pas donné de résultats constants.

Le bacille des mammifères peut conserver dans l'organisme de la poule ses caractères originels ou bien devenir apte à se transmettre en série chez les gallinacés, tout en gardant parfois, de son origine, la possibilité de reprendre chez les animaux qui, comme le chien, sont peu sensibles au virus aviaire.

On peut donc conclure de ces divers résultats qu'il existe de profondes différences entre la tuberculose des mammifères et celle des gallinacés. Mais ces différences ne semblent pas suffisantes pour rejeter toute analogie. Nous considérons que les deux bacilles représentent deux variétés d'un même virus et non deux espèces distinctes.

III. Tuberculose des psittacés. — La tuberculose n'est pas rare chez les perroquets : elle se traduit le plus souvent par le développement de lésions cutanées, comparables à certaines formes de lupus verruqueux; il se fait des végétations, parfois des cornes qui atteignent 2 et même 5 centimètres de long. Dans quelques cas, les lésions occupent les pattes et y produisent des déformations analogues à celles qu'on décrit sous le nom de goutte des oiseaux.

Les enquêtes que nous avons faites nous ont montré, dans plusieurs cas, que la tuberculose était d'origine humaine. L'expérimentation nous a permis de reproduire chez les perruches, par inoculation du bacille humain, des lésions semblables à celles qui se développent spontanément. D'un autre côté, les bacilles des psittacés se comportent, au point de vue de leur action pathogène, comme les bacilles des mammifères : ils sont sans effet chez les gallinacés, peu actifs chez les lapins, extrêmement virulents chez les cobayes.

Nos recherches ayant établi encore que les bacilles se trouvent en grand nombre dans les productions cutanées, dans la salive, le liquide nasal, parfois dans les excréments des perroquets, on conçoit que ces animaux, contaminés par l'homme, puissent devenir à leur tour des foyers permanents d'infection tuberculeuse.

Pseudo-tuberculose bacillaire (XXII, XXIII, LXII).

A côté de la tuberculose produite par le bacille de Koch, il existe des tuberculoses dues à d'autres agents pathogènes.

Nous avons eu l'occasion, M. Charrin et moi, d'étudier une maladie de ce genre, que nous avons désignée sous le nom de *pseudo-tuberculose bacillaire*. Cette infection était survenue spontanément chez un cobaye, c'est-à-dire en dehors de toute inoculation.

L'agent pathogène est un petit bacille mobile qui se développe facilement sur les différents milieux employés en bactériologie et ne liquéfie pas la gélatine.

Inoculé sous la peau du lapin ou du cobaye, il détermine un tubercule local, bientôt suivi d'adénopathie : l'animal maigrit et meurt en deux semaines environ ; à l'autopsie, on trouve d'innombrables granulations dans le foie et la rate, plus rarement dans les poumons et les reins. En variant le mode d'inoculation, on peut produire avec cet agent des péritonites, et même des pleurésies séreuses sans tubercules appréciables ; on peut aussi, en injectant de grandes quantités dans les veines, amener une vraie septicémie.

Au microscope, on constate que les granulations diffèrent considérablement de la tuberculose vraie et de la tuberculose zoogléique. La lésion est d'une simplicité extrême : c'est un amas de cellules rondes ou fusiformes, ou de cellules épithélioïdes à noyau volumineux ; nulle part on n'observe de dégénérescence ; la partie centrale est celle qui se colore le plus vivement. Au contraire, dans la tuberculose zoogléique de MM. Malassez et Vignal, le centre des nodules apparaît comme une zone granuleuse, et c'est dans cette zone que le parasite s'accumule sous forme de zooglées. En nous appuyant sur ces caractères histologiques différents, nous avons admis que la tuberculose zoogléique et la pseudo-tuberculose bacillaire représentent deux affections distinctes ; ce fut également l'opinion de M. Malassez.

Oïdo-mycose (CLXXXV, CLXXXVIII).

Les infections me semblent devoir être définies par les caractères des réactions organiques et non par la nature des agents pathogènes. Pour vérifier la valeur de cette conception, j'ai étudié une maladie expérimentale, analogue aux infections, mais provoquée par un végétal relativement élevé.

En injectant dans les veines des cultures d'oïdium albicans, j'ai vu qu'il fallait 1,5 à 2 centimètres cubes pour provoquer une maladie mortelle. A l'autopsie, on trouve de nombreuses granulations dans les reins, le cerveau, le cervelet, plus rarement dans le foie, le cœur, les poumons, les membranes de l'intestin. Par des passages successifs, j'ai exalté la virulence du végétal et je suis arrivé, au bout d'un an, à provoquer une maladie mortelle en injectant dans les veines 4 à 5 gouttes de culture. Le champignon du muguet a donc acquis une virulence comparable à celle des bactéries.

Quand il a été ainsi exalté, le parasite devient capable de tuer les animaux, même quand on l'injecte sous la peau ou dans le péritoine. L'inoculation sous-cutanée de l'oïdium provoque généralement un simple abcès ; avec le virus renforcé, la lésion locale fait défaut; l'animal meurt en sept ou huit jours, après avoir présenté parfois des phénomènes nerveux très curieux. L'autopsie ne révèle aucune lésion appréciable et les ensemencements faits avec les divers organes restent négatifs. Il s'est donc agi probablement d'une intoxication oïdienne. Ce qui confirme cette idée, c'est que les produits solubles du virus exalté se montrent fort toxiques.

Ces résultats, encore inédits pour la plupart, rapprochent singulièrement l'oïdo-mycose des maladies bactériennes. L'analogie se poursuit quand on étudie la vaccination contre l'oïdium.

J'ai montré, en effet, qu'en injectant dans les veines de petites doses de culture, en répétant et en augmentant progressivement les inoculations, on rend les animaux capables de supporter des quantités deux à trois fois supérieures à celles

qui sont mortelles. Le sérum des animaux ainsi immunisés est profondément modifié ; il constitue un mauvais milieu de culture pour le parasite ; non seulement il entrave la végétation, mais il provoque, dans les éléments qui se développent encore, un gonflement énorme de leur cuticule et détermine leur agglutinement ; on trouve alors des amas de 10 à 30 éléments, et l'on peut se convaincre facilement qu'il s'agit là, non d'un simple accolement, mais d'une fusion des cuticules, de la formation d'une vraie zooglée. Ces résultats étant tout à fait comparables à ceux qu'on observe dans les maladies bactériennes, nous pouvons conclure que l'organisme, attaqué dans les deux cas par des procédés analogues, se défend par les mêmes moyens.

VI. — PATHOLOGIE COMPARÉE

Pathologie comparée de l'homme et des animaux (CLXIV).

Cet article a été rédigé en collaboration avec M. Cadiot, pour le *Traité de Pathologie générale* publié par M. Bouchard.

Parmi les faits nouveaux contenus dans ce travail, je signalerai : l'examen bactériologique de 56 abcès développés chez le cheval et de 44 chez le chien; des recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique du cheval; des observations de tic convulsif, de chorée, de troubles intellectuels chez le chien, etc.

Tuberculose chez divers animaux (LX, LXVI, LXXVII, LXXIX, CXXII, CXXIII, CXLVI, CLXXVI).

Tuberculose des gallinacés. — Les enquêtes que nous avons faites nous ont montré que la tuberculose se transmet surtout entre gallinacés; la contagiosité s'explique par la fréquence des ulcérations intestinales et la présence des bacilles dans les excréments.

Nous avons fait une étude complète des symptômes et des lésions observés chez les gallinacés spontanément atteints. Nous avons montré que, si le plus souvent la maladie se traduit par des lésions viscérales et notamment par des granulations hépatiques, elle peut dans certains cas se localiser aux parties externes et donner naissance à de simples tumeurs sous-cutanées.

L'examen histologique a porté sur les granulations hépatiques et nous a permis de reconnaître que la structure des tubercules diffère notablement chez la poule et chez le faisan.

Chez la poule la lésion est essentiellement constituée par une masse vitreuse qu'entoure une bordure de cellules épithélioïdes spéciales, rangées perpendiculairement à la zone vitreuse et pourvues de noyaux multiples réunis à l'extrémité la plus éloignée de la zone. Chez le faisan, l'aspect est tout autre : c'est un amas de cellules épithélioïdes, qui subissent une régression moléculaire dans la partie centrale du néoplasme; autour d'elles se forme un anneau conjonctif qui s'infiltre de matière amyloïde.

Tuberculose des psittacés. — Nous avons étudié également la tuberculose spontanée des psittacés; contrairement à ce qui a lieu chez les gallinacés, la maladie est rarement viscérale, elle atteint surtout les téguments. Nos enquêtes, confirmées par l'expérimentation, ont démontré l'origine humaine de cette tuberculose. L'étude histologique des lésions établit aussi que la structure est analogue à celle du tubercule humain.

Tuberculose chez différents mammifères. — Ayant eu l'occasion d'observer un grand nombre d'animaux tuberculeux, nous avons publié quelques faits, qui nous ont paru intéressants, et qui se rapportent aux diverses formes que la maladie peut revêtir chez le chien, le chat, le bœuf, le cheval, le singe. Plusieurs fois les lésions ont été inoculées à des lapins, des cobayes ou des poules; les résultats ont été semblables à ceux qu'on obtient avec la tuberculose humaine.

Nous avons montré aussi combien on avait tort de considérer la chèvre comme réfractaire à la tuberculose et nous avons établi que cet animal peut être facilement tuberculisé par inoculation.

Enfin, nous avons eu l'occasion d'étudier, chez un cheval, un cas de tuberculose musculaire et cutanée remarquable par le développement d'une sclérose très intense. Ce fait contribue à éclairer la pathogénie des cirrhoses tuberculeuses.

Les tumeurs malignes chez les animaux (CXLIX).

Nous avons résumé dans ce travail un grand nombre d'observations recueillies, avec MM. Gilbert et Cadiot, sur des animaux

d'espèce différente. On y trouvera un exposé complet des conditions étiologiques dans lesquelles le cancer se développe et l'exposé de nombreuses expériences entreprises dans le but de transmettre des tumeurs malignes par inoculation. Les résultats positifs publiés autrefois tiennent sans doute à ce qu'on a pris pour du cancer des lésions tuberculeuses.

L'étude histologique que nous avons faite porte sur 57 tumeurs : contrairement à l'opinion généralement admise, l'épithéliome est beaucoup plus fréquent que le sarcome; nous en avons réuni 32 cas.

Nous avons montré encore qu'il existe, chez les animaux, des lésions qu'on doit soigneusement distinguer du cancer. Chez le chien, le tubercule revêt souvent la forme du sarcome. Chez le chat, il existe une lésion ulcéreuse de la lèvre, improprement désignée sous le nom de cancroïde et dont nous avons fait une étude complète (XL); cette lésion est inoculable, mais guérit facilement. Les prétendus cancers provoqués chez le cheval par les frottements répétés ne sont que des inflammations chroniques. Enfin, nous avons eu l'occasion d'étudier, chez une vieille chienne, une tumeur du vagin qui avait amené des perforations des parois : l'examen histologique démontra qu'il s'agissait de productions inflammatoires renfermant des acares dans leur épaisseur.

Tumeur du cervelet chez un chien (CXII).

Cette observation, publiée avec M. Cadiot, confirme les expériences des auteurs qui, depuis Flourens, ont décrit les désordres produits dans la démarche par les lésions du cervelet; elle montre que la titubation ébrieuse n'est pas toujours l'expression d'une altération du vermis; chez notre sujet, une lésion du lobe latéral gauche a suffi pour produire une inconduction motrice bilatérale.

Moelle cavitaire chez un lapin (XC).

Il s'agit d'un lapin qui, à l'âge de trois mois, fut pris d'une paraplégie spasmodique, avec hyperesthésie des membres postérieurs, trémulation épileptoïde, accès d'épilepsie générale.

A l'autopsie on trouva une cavité fort petite dans la région cervicale et, dans la région lombaire, une cavité énorme ayant, sur certains points, détruit presque complètement la substance grise. L'étude histologique m'a permis de suivre l'évolution du processus qui ne présentait d'ailleurs aucune analogie avec la syringomyélie.

VII. — PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Parmi les recherches expérimentales que j'ai poursuivies, plusieurs peuvent être considérées comme destinées à élucider certaines questions de pathologie générale : telles sont mes expériences sur le rôle du foie dans les intoxications, sur les conditions qui favorisent ou entravent l'infection, sur les propriétés bactéricides des humeurs. J'ai écrit en outre, pour le *Traité de Pathologie générale* publié par M. Bouchard, plusieurs chapitres qui ont paru dans le tome I ou qui paraîtront dans le tome III, actuellement sous presse. Voici le sommaire de ces articles.

Introduction à l'étude de la pathologie générale (t. I, p. 1-84).

Chapitre premier. — Définition de la médecine, de la santé, de la maladie. Étude historique et critique des principales définitions proposées. Influence des idées métaphysiques. Caractères de la matière vivante. Réactions normales et réactions morbides. Différence entre la maladie et l'affection. Les diathèses.

Chapitre II. — Définition et divisions de la pathologie. Moyens d'étude de la pathologie. L'observation et l'expérience. Rôle de l'hypothèse. Rôle de l'erreur. Les découvertes. Les méthodes.

Chapitre III. — Les lois en médecine. Statistiques et lois numériques. Les lois physico-chimiques. Les lois biologiques. Les lois pathologiques.

Chapitre IV. — Les termes médicaux. Nosologie et nosographie. Nécessité et difficulté des classifications èn médecine. Importance des manifestations cliniques en nosographie. Classification des maladies et des affections.

Chapitre V. — Mutabilité des types cliniques. Maladies anciennes et maladies nouvelles. Influence de l'âge, du sexe, du sujet, de la race. Rôle de la civilisation et de l'hygiène. Sélection naturelle et sélection sociale.

Chapitre VI. — Le médecin; son rôle dans la famille et dans la société, ses travaux et ses études. Philosophie et pathologie générale; leur importance en médecine.

Pathologie comparée de l'homme et des animaux (t. I, p. 85-124).
Etiologie et pathogénie; considérations générales (t. I, p. 155-158).

Les intoxications (t. I, p. 669-1006).

Première partie : étiologie.

Chapitre premier.— Définition des mots, intoxication, substances toxiques, poisons. Définitions juridiques et définitions scientifiques. Des sources d'intoxication de l'organisme vivant.

Chapitre II. — Les poisons alimentaires. Poisons alimentaires habituels et accidentels.

Chapitre III. — Les poisons putrides, étude chimique et toxicologique. Putréfactions gastro-intestinales.

Chapitre IV. — Les poisons journaliers non alimentaires.

Chapitre V. — Les venins.

Chapitre VI. — Les auto-intoxications à l'état normal. La vie cellulaire. Toxicité des extraits de tissus, du sang, de l'urine, de la bile. Poisons de l'air expiré.

Chapitre VII. — Les auto-intoxications pathologiques, leur importance dans les affections des divers organes, leur rôle dans les infections. Les auto-intoxications secondaires. Les auto-intoxications définies chimiquement.

DEUXIÈME PARTIE : PATHOGÉNIE.

CHAPITRE PREMIER. — Portes d'entrée des substances toxiques. Des conditions qui favorisent ou entravent l'absorption.

CHAPITRE II. — Les équivalents toxiques. Des causes qui modifient la résistance aux poisons. L'intoxication pendant la vie fœtale. Action des poisons sur les êtres inférieurs et sur les végétaux.

CHAPITRE III. — Rapport entre la constitution chimique et l'action toxique des poisons.

CHAPITRE IV. — Action de l'organisme sur les poisons. Rôle du foie. Voies d'élimination.

CHAPITRE V. — Action des poisons sur l'organisme. Action sur le sang, les organes, les appareils, sur les sécrétions, la nutrition, la thermogénèse. Action sur la marche des infections.

CHAPITRE VI. — Accoutumance aux poisons. Vaccination antitoxique. Les lésions anatomiques. Importance des empoisonnements dans l'étude de l'hérédité et de la tératogénie.

CHAPITRE VII. — Classification des poisons. La mort dans les intoxications. Importance des processus toxiques en médecine.

Les réactions nerveuses (en collab. avec M. Bouchard. (t. III, *sous presse*).

CHAPITRE PREMIER. — Les causes des réactions nerveuses.

CHAPITRE II. — Les diverses manifestations des réactions nerveuses.

CHAPITRE III. — Rôle des réactions nerveuses dans la nutrition.

CHAPITRE IV. — Le choc nerveux.

CHAPITRE V. — Rôle des réactions nerveuses dans les intoxications et les infections.

CHAPITRE VI. — Importance des réactions nerveuses en pathologie générale.

Les processus pathogéniques de deuxième ordre (t. III, *sous presse*).

Sous ce titre nous étudierons le mécanisme par lequel les lésions d'un organe retentissent sur le reste de l'économie.

VIII. — PATHOLOGIE INTERNE

A. — MALADIES INFECTIEUSES

Maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux (LXXIX).

Cet article a été rédigé pour le traité de médecine publié sous la direction de MM. Charcot, Bouchard et Brissaud. J'ai commencé par présenter quelques considérations générales sur les maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux; ensuite j'ai exposé l'histoire complète du *charbon*, de la *morve*, de la *rage* et de l'*actinomycose*. Pour chacune de ces maladies, j'ai décrit la biologie de l'agent pathogène, puis j'ai étudié son mode de pénétration dans l'organisme et les réactions anatomiques et cliniques que sa présence suscite.

J'ai été chargé aussi d'écrire quelques pages sur la *tuberculose*. Mais, pour me conformer au plan de l'ouvrage, je n'ai traité que l'étiologie, l'anatomie pathologique générale et la pathologie comparée; je n'ai pas parlé des symptômes qu'on peut observer chez l'homme, ni des innombrables traitements qui ont été proposés.

Enfin, dans un chapitre qui fait suite à la tuberculose, j'ai décrit les *pseudo-tuberculoses*, c'est-à-dire l'ensemble fort disparate des affections « qui n'ont pour caractère commun que l'existence de petites tumeurs dont l'aspect macroscopique rappelle celui du tubercule ». J'ai proposé de diviser les pseudo-tuberculoses en trois groupes, suivant qu'elles sont produites par des substances inanimées, par des parasites animaux, par des parasites végétaux (microbiens ou non microbiens).

Etiologie et pathogénie de la fièvre typhoïde (CXXXIX).

Dans cet article, j'ai exposé aussi impartialement que possible les diverses théories proposées pour expliquer le développement et la propagation de la fièvre typhoïde. Mes conclusions ont été reprises et développées, avec grand soin, par M. Bourgeois (*Thèse de Paris*, 1894).

Abcès miliaires des reins dans la fièvre typhoïde (I).

Rayer avait signalé la fréquence des abcès miliaires du rein dans la fièvre typhoïde. A propos d'un cas que nous avons observé, M. Tapret et moi, nous avons repris cette étude et nous avons essayé de faire ressortir les particularités cliniques qui traduisent l'altération rénale. Au point de vue histologique, nous avons reconnu qu'il s'agit d'une lésion systématique, localisée à quelques lobules; il semble que l'élément glandulaire, plutôt que les vaisseaux, serve de conducteur à l'inflammation.

Nos descriptions ont été confirmées par M. Gallois et par M. Abrial.

La diphtérie à l'hôpital Trousseau en 1884 (IV).

J'ai publié la statistique de tous les cas de diphtérie observés à l'hôpital Trousseau, pendant mon année d'internat en 1884, et j'ai relaté, avec quelques détails, les faits qui m'ont paru les plus intéressants.

L'épidémie de typhus exanthématique de 1893-94 (CIX).

Cinq malades atteints de typhus exanthématique étant entrés dans mon service au début de l'épidémie de 1893, j'ai rapporté leur histoire à la Société médicale des hôpitaux et j'ai insisté sur quelques symptômes rares ou mal connus.

Chargé ensuite d'un service d'isolement, j'ai recueilli 39 observations qui ont été publiées et discutées dans la thèse de M. Riffé, interne du service (*Thèse de Paris*, 1896).

Hémorrhagie méningée d'origine charbonneuse (CXXXVII).

Un homme atteint d'une pustule maligne, dont l'évolution semblait favorable, est pris brusquement d'une attaque apoplectiforme et succombe en quelques heures. A l'autopsie, on trouve une vaste hémorrhagie méningée occupant toute la pie-mère encéphalique et une partie de la pie-mère spinale. Cet épanchement sanguin renfermait d'innombrables bactéridies charbonneuses.

Abcès froids dus au staphylocoque doré (LXXXIX).

Un enfant était entré dans mon service porteur de nombreux abcès cutanés ayant évolué lentement et simulant des gommes tuberculeuses. L'examen bactériologique et l'inoculation aux animaux démontrèrent l'absence du bacille de Koch et firent voir que les lésions relevaient du staphylocoque doré.

Depuis cette époque, de nombreuses observations ont confirmé mes résultats et établi que le staphylocoque peut provoquer, chez les enfants, des abcès froids.

Phlegmon périnéphrétique à pus stérile (CLXIII).

Cette observation établit qu'un phlegmon, alors même qu'il ne renferme plus de microbes vivants, peut continuer à s'accroître et peut donner lieu à des réactions très intenses, notamment à des accès fébriles à type intermittent.

Abcès dysentérique du foie ne contenant que des amibes (CLXXXI).

Cette observation, étudiée avec M. Peyrot, est le premier cas d'abcès à amibes publié en France. La dysenterie avait été contractée à Nossi-Bé : l'abcès hépatique ne renfermait pas de bactéries, mais contenait de nombreuses amibes dont nous avons indiqué les caractères morphologiques et que nous avons pu cultiver sur des milieux artificiels.

Abcès streptococciques du foie consécutifs à une tumeur inflammatoire tubo-ovarienne (CLXXIV).

Les abcès du foie ont presque toujours une origine intestinale. Dans le cas actuel, le point de départ a été une tumeur qui englobait la trompe et l'ovaire et qui, au premier abord, semblait de nature cancéreuse; l'examen histologique démontra qu'il s'agissait d'une simple production inflammatoire et les recherches bactériologiques, en décelant le streptocoque au centre du néoplasme et dans le pus des abcès hépatiques, permirent de rétablir la filiation des accidents.

Etude clinique de l'érysipèle, d'après 597 observations personnelles (CXXXVIII, CXLVIII, CLIV, CLVIII, CLXX).

Chargé pendant six mois du service d'isolement des malades atteints d'érysipèle, j'ai pu recueillir 597 observations personnelles dont j'ai résumé l'histoire dans un mémoire publié par la *Revue de Médecine* (novembre 1895 et mars 1896) [1].

Voici les principaux faits que j'ai essayé de mettre en évidence.

Contagion de l'érysipèle. — Si la contagion est indéniable, elle est relativement rare : sur 59 malades envoyés dans mon service par suite d'erreurs de diagnostic, aucun ne contracta l'érysipèle. L'auto-infection représente le processus pathogénique le plus fréquent.

Prédisposition. — La prédisposition héréditaire est mise en évidence par l'existence de familles dont plusieurs membres ont eu des érysipèles, souvent à répétitions.

L'érysipèle est surtout fréquent entre vingt et trente ans chez la femme, entre trente et cinquante ans chez l'homme.

[1] On trouvera le détail des observations les plus intéressantes de notre service dans les thèses suivantes, écrites sur notre conseil et sous notre direction : Horay, *De l'érysipèle atténué primitif*, 1894. — Marsat, *Essai d'urologie clinique dans l'érysipèle*, 1894. — Chaminade, *Considérations cliniques sur l'érysipèle dans l'état puerpéral*, 1893. — Bridiers de Villemor, *De l'érysipèle dans les maladies du foie*, 1894. — Crochet, *Accidents nerveux de l'érysipèle*, 1895.

Incubation. — L'étude des érysipèles traumatiques m'a permis de reconnaître que, dans certains cas, la maladie apparaît sept heures après la blessure. Quand elle se développe tardivement, au bout de quinze à vingt-deux jours, on peut penser à une contamination ultérieure de la plaie. Cependant, j'ai vu parfois l'érysipèle inoculé dans l'oreille du lapin débuter seulement au bout de dix ou onze jours. Il n'y a pas de rapport entre la durée de l'incubation et la gravité du processus.

Symptomatologie. — L'analyse de mes observations démontre qu'on ne peut établir aucune relation entre l'intensité des manifestations initiales et la gravité ou la marche de l'infection.

L'angine du début est exceptionnelle ; l'adénite cervicale prééruptive est très fréquente. Dans les cas traumatiques, la lésion cutanée peut apparaître assez loin du point où la blessure a été produite.

Il est impossible de dire, d'après l'intensité des phénomènes généraux, quelle sera la durée de l'érysipèle : des érysipèles à manifestations bruyantes peuvent avorter au bout de quelques jours, des érysipèles atténués et bénins peuvent se prolonger pendant plusieurs semaines.

La fièvre suit une marche très variable, j'en ai fait une étude complète et j'ai rapporté un grand nombre de tracés.

Parmi les phénomènes de la période d'état, j'ai étudié spécialement les troubles nerveux, notamment le *delirium tremens*, qui est souvent lié à une dégénérescence des cellules hépatiques, et les troubles cardiaques. Enfin j'ai fait avec M. Marsat une étude spéciale de l'urologie et j'ai reconnu que les modifications sont analogues à celles qu'on observe dans la pneumonie ; elles sont seulement moins marquées.

Un point sur lequel j'ai insisté à plusieurs reprises, c'est la marche capricieuse de l'érysipèle ; il est absolument impossible de dire quelle sera l'évolution et quelle sera la durée dans un cas donné. Cette constatation a son importance, car elle rend très difficile l'appréciation des méthodes thérapeutiques.

Parmi les complications, je signalerai surtout les infections

secondaires à pneumocoques (pneumonie, péritonite, méningite à pneumocoques) qui semblent assez fréquentes et présentent une très grande gravité. Toutes les pneumonies que j'ai observées relevaient, non du streptocoque, comme on aurait pu le croire, mais du pneumocoque.

L'érysipèle est aggravé par les affections cardiaques, rénales, et surtout par les affections du foie, par celles du moins qui frappent les cellules hépatiques ; quand ces éléments sont intacts, comme dans la cirrhose hypertrophique biliaire, l'érysipèle évolue, en général, d'une façon favorable.

Les érysipèles survenus avant ou après l'accouchement ont toujours guéri : il s'est produit plusieurs fois, à la suite de l'accouchement, une poussée fébrile avec reprise des phénomènes cutanés ; mais jamais nous n'avons observé de fièvre puerpérale.

L'action de l'érysipèle sur le lupus est variable, mais généralement peu marquée. Au contraire, sous l'influence d'un érysipèle intercurrent, on voit rapidement guérir les ulcères variqueux.

Mortalité. — La mortalité globale a été de 3,5 p. 100. Chez les jeunes gens, la mort est attribuable à une infection secondaire par le pneumocoque ; jusqu'à trente ans, pas un cas de mort n'est dû au streptocoque ; à partir de trente-cinq ans, le pronostic est moins bon, à cause de l'influcnce des affections hépatiques et de l'alcoolisme antérieur.

Parmi les suites de l'érysipèle, il faut surtout mentionner les troubles nerveux, tels que tremblements, paralysies, aliénation mentale, névralgies. Tous ces troubles guérissent en général assez rapidement.

Statistique de l'hôpital d'isolement de la porte d'Aubervilliers.

Chargé du service d'isolement pour les maladies contagieuses, j'ai l'intention de faire chaque année ce que j'ai fait pour l'érysipèle ; on aura ainsi des données statistiques précises et des observations nombreuses sur l'évolution des infections ; on verra combien sont fréquentes les erreurs de diagnostic qui font envoyer dans

notre service des individus atteints des affections les plus diverses. La statistique de l'année 1896 paraîtra prochainement.

B. — AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Dea criaea diarrhéiquea dana l'ataxie locomotrice progressive (II).

On observe, chez les ataxiques, des crises diarrhéiques qui représentent un symptôme fréquent et souvent précoce de cette maladie. J'ai essayé de donner la description de ces manifestations en m'appuyant sur quinze observations, dont six personnelles. J'ai admis deux variétés de diarrhée tabétique : dans l'une, la diarrhée représente un épiphénomène des crises entéralgiques ; dans l'autre, il s'agit d'une entérorrhée qui survient sans cause appréciable ou à la suite de crises fulgurantes ; elle ne s'accompagne pas de douleurs ni de coliques ; elle peut coexister avec d'autres troubles sécrétoires : vomissements, hypéridrose, polyurie. Ce dernier fait m'engagea à traiter le symptôme au moyen de l'atropine, et je parvins à le supprimer par l'usage quotidien de 2 à 3 milligrammes de cet alcaloïde.

Des troublea intellectuels dana la paralysie agitante (V).

Il s'agit de deux femmes atteintes de paralysie agitante et présentant des troubles intellectuela assez graves. Ce qui dominait, c'était un affaiblissement très marqué de l'intelligence et de la mémoire ; une des malades ne pouvait plus compter et n'écrivait plus qu'avec de grandea difficultés. Ces troubles subissaient par moments des aggravations considérables ; en même temps on voyait augmenter le tremblement ; il y avait une corrélation parfaite entre l'intensité de ces deux ordres de manifestations morbides.

Lea méningites tuberculeuses curables (VI).

Un enfant fut atteint, à l'âge de deux ans, d'une méningite tuberculeuse dont il guérit ; huit ans plus tard, il succomba à une nouvelle poussée de méningite. A l'autopsie, je constatai l'exis-

tence de lésions récentes ayant entraîné la mort, et de lésions anciennes qui s'étaient sclérosées. C'est le troisième fait de ce genre ; les deux premiers appartiennent à Rilliet et à M. Cadet de Gassicourt ; dans les trois cas, la lésion curable a consisté en un *tubercule cérébral* isolé, s'étant traduit par des symptômes impossibles à différencier de ceux de la méningite vraie.

Dans le fait que j'ai recueilli, la nature du processus a été établie par l'examen histologique et bactériologique. La lésion ancienne était essentiellement constituée par une masse fibro-caséeuse, ayant déterminé un épaississement des méninges sus-jacentes et une zone d'encéphalite.

Tremblement hystérique (CXXVIII).

Observation mettant bien en évidence le rôle de l'infection dans le développement des manifestations hystériques. Il s'agit d'un homme, issu de parents nerveux, qui, à l'âge de trente-cinq ans, fut pris d'une première crise d'hystérie à la convalescence d'une pneumonie ; à la suite, il fut atteint d'une paraplégie hystérique qui guérit au bout d'un an. Il resta bien portant jusqu'à l'âge de soixante-neuf ans ; il eut alors une nouvelle pneumonie et, à la convalescence, présenta, pour la seconde fois de sa vie, une crise hystérique, suivie d'un tremblement qui dura quatre mois et guérit, comme autrefois la paraplégie, sous l'influence de la valériane.

Paralysie ascendante aiguë.

Cette observation, qui sera publiée prochainement, concerne un homme qui succomba en quatre jours à une paralysie ascendante aiguë, ayant évolué suivant le type clinique décrit par Landry. A l'autopsie, la moelle paraissait congestionnée ; l'examen histologique, pratiqué avec l'aide de M. Josué, a révélé de profondes altérations portant sur les cellules des cornes antérieures et sur les racines nerveuses correspondantes. Le sang du cœur, semé aussitôt après la mort, donna une culture pure d'un pneumocoque, dont l'inoculation a produit des myélites chez les animaux.

Voilà donc un fait qui semble bien établir qu'un agent banal, comme le pneumocoque, en se localisant primitivement dans la moelle, peut provoquer une paralysie ascendante aiguë.

C. — AFFECTIONS DU FOIE

Pyléphlébite (XXVII).

Article rédigé pour le *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*.

Glycosurie d'origine hépatique (XI, LXXXIV).

La glycosurie a été observée assez fréquemment au cours de diverses affections hépatiques : on l'a notée dans la cirrhose atrophique, aprés ingestion d'une certaine quantité de sirop de sucre, et l'on a pensé que le phénomène était dû aux troubles de la circulation porte.

Chez des malades, atteints de diverses affections hépatiques, j'ai cherché à produire la glycosurie par ingestion de 150 grammes de sirop de sucre. Les résultats ont été assez variables ; mais la glycosurie est survenue dans plusieurs cas où la circulation veineuse n'était pas troublée : c'est qu'elle reconnaît pour cause une altération des cellules hépatiques, qui deviennent incapables de fixer un excès de sucre alimentaire. Mais il peut y avoir une grave altération du foie sans que le sucre passe dans les urines : il est alors consommé en excés par les tissus.

La glycosurie alimentaire ne peut donc avoir de valeur diagnostique ; elle a une plus grande valeur pronostique, car les recherches expérimentales établissent qu'un foie, qui a cessé de fixer le sucre, a cessé, par cela même, d'arrêter les poisons que lui amène constamment la veine porte. La glycosurie alimentaire d'origine hépatique est donc l'indice d'une auto-intoxication ; on comprend qu'elle coïncide avec une agmentation de la toxicité de l'urine. C'est ce qui a lieu notamment dans la cirrhose atrophique, le cancer nodulaire, la tuberculose hépatique, certaines variétés

d'ictères chroniques. Au contraire, la toxicité n'est pas augmentée dans les affections qui laissent la cellule intacte, telles que la cirrhose hypertrophique alcoolique, la cirrhose hypertrophique biliaire. Ce dernier résultat prouve que l'hypertoxicité urinaire ne dépend pas du passage des pigments dans l'urine.

Des faits confirmatifs de mes recherches ont été publiés par MM. Hanot, Gilbert, Surmont, Chauffard, Weil.

Insuffisance hépatique ; ictère grave ; rein hépatique ; coma hépatique.

Les recherches que j'ai poursuivies sur le rôle protecteur du foie contre les auto-intoxications m'ont conduit à présenter une théorie pathogénique de l'ictère grave, basée sur des faits expérimentaux. Il me semble, en effet, que les accidents de l'insuffisance hépatique ne peuvent plus être attribués à la rétention de la bile ou des substances qui doivent former les principes biliaires. Le mécanisme des accidents, qui paraissait si obscur, s'explique facilement en admettant que les cellules hépatiques sont devenues incapables d'arrêter et de transformer les substances toxiques provenant des putréfactions intestinales ou de la désassimilation cellulaire. Les manifestations graves éclateront d'autant plus vite que, dans beaucoup de cas, les sources d'intoxication sont exagérées ; l'ictère, par exemple, active la désassimilation. Pendant un certain temps, la sécrétion rénale supplée à l'insuffisance hépatique ; il se produit une hypertoxicité urinaire qui représente une sauvegarde pour l'économie. Mais le rein, au contact des substances nocives qu'il élimine en excès, s'altère à son tour. C'est ce qui ressort des recherches que j'ai poursuivies avec M. Gouget et qui sont consignées dans la thèse de cet auteur (*Thèse de Paris*, 1895). Dès lors éclatent tous les accidents de l'insuffisance hépatique dont l'ictère grave est le type le plus élevé.

L'auto-intoxication par insuffisance hépatique explique encore un grand nombre de troubles observés au cours des affections du foie : tel est le coma hépatique, dont nous avons rapporté une observation (CLXI) ; elle intervient également dans toutes les

maladies qui peuvent retentir sur les cellules hépatiques, notamment dans les infections.

D. — AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Présence du bacille d'Eberth dans un épanchement pleural hémorrhagique (LXXI).

Il s'agit d'un homme qui a succombé à une broncho-pneumonie tuberculeuse, après avoir présenté, pendant la vie, des symptômes typhoïdes et après avoir eu un épanchement pleural hémorrhagique. Le liquide retiré de la plèvre renfermait à l'état de pureté le bacille d'Eberth. Les cultures de ce microbe, injectées dans la plévre de cobayes, amenérent la production d'épanchements sanglants abondants.

Pleurésie putride à colibacille.

Chez un malade atteint de pleurésie putride, consécutivement à une périhépatite suppurée, j'ai trouvé dans le liquide pleural un grand nombre de bactéries saprogènes et des bactéries pathogènes, telles que staphylocoque doré, streptocoque, bacille de la septicémie du lapin, colibacille. C'est ce dernier agent qui semble avoir joué le principal rôle; car, avec des cultures pures de ce microbe, j'ai pu reproduire chez les animaux des pleurésies analogues à celle que présentait le malade.

Ce colibacille possédait une virulence extrême; deux gouttes injectées dans la plèvre suffisaient pour amener la mort d'un lapin de 2 kilogrammes en quarante-huit heures; par des cultures successives sur milieux artificiels, ce microbe s'atténua, mais il acquit simultanément la propriété, qui faisait défaut dans les premières cultures, de provoquer la coagulation du lait.

Gangrène pulmonaire (LXXVIII).

Dans les expectorations d'un malade atteint de gangrène pulmonaire, j'ai trouvé deux espèces différentes de spirilles, des micro-

coques, des bacilles, des pneumocoques. Ces divers microbes, inoculés isolément ou simultanément à des animaux, ne produisirent aucun trouble. La présence de pneumocoques, qui se trouvaient dans ce cas en grande abondance, vient à l'appui de l'opinion des auteurs qui pensent que la gangrène pulmonaire est souvent consécutive à une pneumonie.

Dans un deuxième cas, j'ai trouvé quelques saprophytes et de nombreux streptocoques; l'inoculation du liquide sanieux recueilli au moment de la pneumotomie provoqua une paraplégie qui évolua en deux mois; les cultures furent inoffensives. Voilà donc un fait qui établit, une fois de plus, qu'il n'y a pas de rapport nécessaire entre les accidents qu'un microbe détermine chez l'homme et ceux qu'il peut provoquer chez les animaux.

Toxicité de l'urine dans la pneumonie (XXXIV, XXXV).

La toxicité de l'urine, dans la pneumonie, va diminuant au fur et à mesure que la maladie progresse ; à la fin de la période d'état, elle est deux ou trois fois moindre que normalement. Puis, au moment de la défervescence, il se produit une crise urotoxique ; la toxicité devient supérieure à la normale : dans quelques cas, elle la dépasse de peu, parfois elle peut acquérir une valeur double, triple, ou même quadruple. Cette décharge dure vingt-quatre à quarante-huit heures, puis l'urine, pendant la convalescence, présente une toxicité assez variable, égale, inférieure ou supérieure à la normale.

Différents expérimentateurs ont obtenu des résultats semblables en étudiant la toxicité urinaire dans d'autres infections.

Acétonurie dyspnéique.

L'acétonurie ne semble pas rare au cours des affections qui déterminent une forte dyspnée. Je l'ai rencontrée, dans ces circonstances, chez huit malades, qui succombèrent quelques jours plus tard. Le phénomène semble donc comporter un pronostic fort grave.

Stéthographie bilatérale (CLXXXIII, CXCIV).

Au moyen d'un appareil spécial, j'ai pu étudier, avec M. Gilbert, le fonctionnement de chaque moitié du thorax. Nous avons recueilli ainsi un certain nombre de tracés, d'abord sur des sujets normaux, puis sur des malades atteints de pleurésie ou de pneumothorax.

Chez les sujets normaux, la respiration n'est jamais semblable des deux côtés, mais les différences sont légères ; parfois elles ne sont appréciables que pendant les fortes inspirations.

Nous avons étudié, chez les malades atteints de pleurésie, les différences dans l'ampliation et la forme des mouvements respiratoires, les modifications qui surviennent aussitôt après la thoracentèse et notamment le temps que met le cœur, refoulé par un épanchement du côté gauche, à reprendre une position médiane. Nous avons montré ensuite quelles différences présentaient les deux lignes du tracé pendant les efforts, la toux, le rire. Les modifications sont en rapport, non seulement avec l'abondance de l'épanchement, mais aussi avec sa nature : la pleurésie cancéreuse amène une immobilité absolue du côté atteint. Enfin, nous avons mis en évidence les troubles qui persistent après la résorption des épanchements pleuraux et qui, dans certains cas, échappent aux procédés habituels d'exploration.

Il va sans dire que la stéthographie bilatérale n'est pas destinée à entrer dans la pratique courante ; de même que le sphygmographe, le stéthographe ne peut fournir que des indications complémentaires, préciser et éclairer les données de l'examen clinique.

E. — AFFECTIONS DIVERSES

De la leucocythémie chez les enfants (III).

La leucocythémie est une affection assez rare chez l'enfant. J'en ai publié une observation, remarquable par son évolution insolite : la symptomatologie se réduisait à une tuméfaction fongueuse des gencives avec ulcérations et hémorrhagies. L'examen du sang

donnait par millimètre cube 1 600 000 globules rouges et 300 000 globules blancs. La toxicité urinaire était très élevée. L'étude histologique des principaux viscères a fait constater les lésions habituelles.

Sur une variété de sarcome kystique (XXXVII).

Chez un malade qui succomba dans la cachexie, après avoir subi plusieurs opérations pour des tumeurs kystiques siégeant au niveau de la cuisse, on trouva à l'autopsie les lésions suivantes : deux kystes sanguins, gros comme une noix et accolés au périoste du fémur; dans les poumons, un grand nombre de petits kystes, tous remplis de sang. L'examen histologique démontra qu'il s'agissait d'un sarcome fasciculé, présentant dans tous les néoplasmes sans exception une évolution cysto-hémorrhagique.

Du frémissement artériel dans l'insuffisance aortique.

Le frémissement artériel de l'insuffisance aortique n'ayant guère fixé l'attention, j'ai conseillé à M. Cahuzac de faire de son étude le sujet de sa thèse (1896). Le frémissement est surtout perceptible au niveau de la sous-clavière droite : on peut l'exagérer en comprimant l'artère avec un doigt placé au-dessus du point qu'on explore. Pendant la fièvre, le frémissement peut devenir assez intense pour qu'on ait pu penser, dans un cas, à un anévrysme du tronc brachio-céphalique. Il est donc important de connaître ce signe pour éviter une erreur d'interprétation ; son étude peut servir aussi à différencier une insuffisance aortique de certains souffles extra-cardiaques qui se produisent au moment de la diastole.

IX. — THÉRAPEUTIQUE

Les injections intra-veineuses d'eau salée (CLXXXIX, CXC).

Des recherches expérimentales m'ont conduit à cette double conclusion : les injections préalables d'eau salée dans le système circulatoire retardent l'action de la strychnine, quand elle est injectée sous la peau et précipitent l'évolution des accidents, quand le poison est introduit dans les veines. L'effet défavorable des injections intra-veineuses d'eau salée, dans ce dernier cas, tient à ce que ces injections augmentent le pouvoir dynamogénique des centres nerveux : elles agissent dans le même sens que le poison ; les deux effets s'ajoutent.

Dans une autre série de recherches, j'ai essayé d'établir l'influence des injections sur l'absorption et l'élimination des poisons. En opérant avec le ferrocyanure de potassium injecté sous la peau ou dans les veines, j'ai vu la substance apparaître dans l'urine et en disparaître beaucoup plus vite chez les animaux traités que chez les témoins. Les résultats ont été analogues avec le sulfindigotate de soude. Les injections intra-veineuses d'eau salée réalisent donc réellement le lavage de l'organisme, au moins pour certaines substances.

On conçoit les déductions qu'on peut tirer de ces recherches pour la thérapeutique humaine.

Bactériothérapie : action des toxines streptococciques sur le lupus (CLXXXII).

On doit à Coley une méthode bactériothérapique qui semble avoir donné quelques résultats encourageants dans le traitement

des sarcomes ; elle consiste, comme on sait, à injecter au malade un mélange de cultures stérilisées de streptocoque et de *B. prodigiosus*. Coley a déclaré que l'idée de cette association de toxines lui avait été fournie par mes recherches sur les associations microbiennes. Cette méthode franco-américaine, suivant l'expression de M. Le Dentu, a été appliquée par M. Hallopeau et par moi au traitement du lupus. Nous avons constaté que les injections déterminent souvent une réaction locale assez forte et provoquent des troubles généraux, parfois très marqués : frissons, fièvre, diarrhée, herpès. Ces accidents sont dus aux produits du *B. prodigiosus*, c'est-à-dire du microbe réputé simple saprophyte.

Le traitement, appliqué à 7 lupiques, a donné les résultats suivants : chez un malade, une guérison presque complète ; chez deux autres, une amélioration très marquée ; chez les quatre autres, une amélioration légère. Les meilleurs effets sont obtenus dans les formes ulcéreuses et végétantes, chez les sujets jeunes, à réaction énergique.

Sérothérapie (CLV, CLVII, CLXXXVI, CLXXXVII).

Chargé par le Comité organisateur du Congrès de Nancy de présenter un rapport sur les *Applications des sérums sanguins au traitement des maladies*, j'ai rédigé un mémoire de 154 pages, dont voici les chapitres.

I. — Historique.

II. — Principes généraux de la sérothérapie. Différence entre la sérothérapie et la bactériothérapie ; choix de l'animal ; modes de vaccination ; liquides organiques utilisables en thérapeutique.

III. — Des diverses applications de la sérothérapie.

Dans ce chapitre, j'ai étudié successivement l'emploi des sérums dans les maladies infectieuses dont l'agent est connu ; dans les infections dont l'agent pathogène est inconnu ; dans les maladies spéciales aux animaux ; dans les intoxications.

IV. — Accidents imputables à la sérothérapie.

V. — Mode d'action des sérums thérapeutiques.

On trouvera dans ce rapport l'exposé des recherches personnelles que j'ai faites sur la sérothérapie contre les affections streptococciques, contre la tuberculose et la scarlatine.

Affections streptococciques. — Les études expérimentales que je poursuis depuis six ans sur le streptocoque m'ont montré le moyen de vacciner contre ce microbe et d'obtenir un sérum thérapeutique. Les applications à l'homme ont été faites d'abord dans le service et avec l'aide de M. Charrin. Le 23 février 1895, nous rapportions à la Société de Biologie deux succès obtenus dans la fièvre puerpérale ; le 30 mars, nous signalions deux autres cas, et, le jour même de notre deuxième communication, M. Marmorek remettait une première note sur la sérothérapie antistreptococcique dans l'érysipèle. Les femmes atteintes de septicémie puerpérale qui ont été traitées par le sérum sont au nombre de 12. Dans deux cas, le nombre des injections a été insuffisant ; une des deux malades a cependant guéri. Dans les dix autres cas, nous avons obtenu neuf succès. Pour arriver à des effets thérapeutiques, il faut employer de fortes doses, introduire 60 centimètres cubes par jour et prolonger les injections tant que les accidents ne sont pas enrayés.

L'efficacité du sérum antistreptococcique ressort de nombreuses observations confirmatives. Sans parler des recherches de M. Marmorek, dont le sérum est préparé suivant d'autres procédés, nous pouvons citer les importants travaux de Denys, qui a montré l'efficacité du sérum préparé suivant notre méthode.

Un fait curieux, c'est que le sérum antistreptococcique semble efficace contre les infections pneumo-bacillaires ; c'est ce qu'établissent quelques recherches expérimentales que j'ai faites à l'occasion des bons effets obtenus par le sérum chez trois malades atteints d'infections à pneumo-bacille.

Tuberculose. — J'ai fait, avec MM. Cadiot et Gilbert, un certain nombre de recherches en vue d'obtenir un sérum antituberculeux. Après bien des tentatives infructueuses, nous sommes arrivés à préparer un sérum qui retarde considérablement l'évolution de

la tuberculose chez le cobaye. Mais nos expériences sont trop peu avancées pour qu'on puisse les exposer actuellement.

Scarlatine. — J'ai eu l'occasion d'observer un malade qui était atteint d'une scarlatine maligne : la terminaison fatale semblait imminente ; je lui ai injecté 80 centimètres cubes de sang défibriné provenant d'un homme convalescent de la même maladie. Les effets furent surprenants et dès le lendemain l'évolution morbide était arrêtée. Il y a là une méthode qui pourra peut-être rendre des services.

Accidents imputables a la sérothérapie. — Les merveilleux effets obtenus avec la sérothérapie dans le traitement des diverses maladies infectieuses et notamment de la diphtérie ne doivent pas faire perdre de vue la possibilité d'accidents consécutifs à cette médication. Des expériences faites avec M. Charrin nous avaient déjà montré les profondes modifications que le sérum antidiphtérique provoque dans l'urine. J'ai conseillé à M. Poix de consacrer sa thèse (1896) à l'étude des accidents post-sérothérapiques ; l'auteur a bien montré que presque tous les effets fâcheux dépendent de l'introduction d'un sérum étranger et non d'une action de l'antitoxine. Cependant, il existe certaines modifications de l'organisme qui sont bien sous la dépendance de la substance spécifique ; ce sont celles qui se produisent au niveau de la moelle osseuse. Le sérum normal ne détermine pas les mêmes effets, c'est-à-dire n'amène pas la même prolifération de petites cellules que le sérum antidiphtérique. Il s'agit donc d'une action spécifique qui nous paraît tout à fait caractéristique et qui explique certains troubles consécutifs à la sérothérapie, notamment les douleurs osseuses dont se plaignent souvent les malades.

X. — PROGRAMME DES CONFÉRENCES

DE

PATHOLOGIE INTERNE

PROFESSÉES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE EN 1894 ET 1895

Chargé pendant deux semestres des Conférences de pathologie interne à la Faculté de Médecine, je me suis constamment efforcé de donner à mon enseignement un caractère pratique et, pour ainsi dire, professionnel. Les digressions que j'ai dû faire sur le terrain de la médecine expérimentale ont toujours été courtes ; je me suis surtout attaché à l'exposé complet des symptômes, à l'étude des moyens de diagnostic, enfin j'ai donné une large part aux indications thérapeutiques.

ANNÉE 1894

Maladies du foie, de la rate, du pancréas et du péritoine

Leçon I. Considérations générales sur les fonctions du foie : notions de physiologie médicale.
— II à IV. L'ictère : étude clinique et séméiologique.
— V, VI. Les ictères graves.
— VII. Ictère catarrhal.
— VIII. Le foie dans les infections.
— IX, X. Tuberculose et syphilis du foie.
— XI à XIV. Les cirrhoses hépatiques.
— XV à XVII. La lithiase biliaire.
— XVIII. Congestion du foie.
— XIX. Foie cardiaque.

Leçons XX, XXI. Cancer du foie.
— XXII, XXIII. Kystes hydatiques.
— XXIV, XXV. Abcès du foie.
— XXVI à XXIX. Lésions du pancréas. Les diabètes.
— XXX. Séméiologie de la rate.
— XXXI, XXXII. Leucocythémie.
— XXXIII, XXXIV. Paludisme.
— XXXV. Péritonites aiguës.
— XXXVI. Péritonite puerpérale.
— XXXVII, XXXVIII. Péritonites chroniques.
— XXXIX. Ascite.
— XL. Revision générale.

ANNÉE 1895

Maladies du cœur et des vaisseaux

ÉVREUX, IMPRIMERIE DE CHARLES HÉRISSEY